



**PENGARUH FORMALIN PERORAL DOSIS BERTINGKAT  
SELAMA 12 MINGGU TERHADAP GAMBARAN  
HISTOPATOLOGIS DUODENUM TIKUS WISTAR**

**LAPORAN HASIL  
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti seminar hasil  
Karya Tulis Ilmiah mahasiswa program strata-1 kedokteran umum**

**Ridha Abdi Wahab  
G2A 008 154**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
TAHUN 2012**

**LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI**  
**PENGARUH FORMALIN PERORAL DOSIS BERTINGKAT**  
**SELAMA 12 MINGGU TERHADAP GAMBARAN**  
**HISTOPATOLOGIS DUODENUM TIKUS WISTAR**

Disusun oleh:

**Ridha Abdi Wahab**  
**G2A 008 154**

Telah disetujui:

Semarang, 31 Juli 2012

Dosen pembimbing 1

Dosen Pembimbing 2

dr. Gatot Suharto, Sp.F., M.Kes., S.H.  
19520220 198603 1 001

Dra. Ani Margawati, M.Kes, PhD  
19650525 199303 2 001

Ketua Penguji

Penguji

dr. Intarniati Nur Rohmah, Sp.KF  
19770805 200812 2 002

dr. Sigid Kirana Lintang Bhima, Sp.KF  
19800630 200812 1 002

## **PERNYATAAN KEASLIAN**

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama mahasiswa : Ridha Abdi Wahab  
NIM : G2A 008 154  
Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi  
Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran  
Universitas Diponegoro  
Judul KTI : Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat  
Selama 12 Minggu Terhadap Gambaran  
Histopatologis Duodenum Tikus Wistar

Dengan ini menyatakan bahwa:

- 1) KTI ini ditulis sendiri tulisan asli saya sediri tanpa bantuan orang lain selain Pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing.
- 2) KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasi dalam bentuk Artikel ataupun tugas Imiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain
- 3) Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar kepustakaan

Semarang, 12 Juli 2012

Yang membuat pernyataan,

Ridha Abdi Wahab

## KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa karena atas rahmat dan karuniaNya, laporan akhir hasil penelitian karya tulis ilmiah ini dapat diselesaikan. Penelitian ini untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai derajat sarjana strata-1 Kedokteran Umum di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan kepada :

- 1) Rektor Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan, dan keahlian
- 2) Dekan Fakultas kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada kami sehingga kami dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik lancar
- 3) dr.Gatot Suharto,Sp.F.,M.Kes.,S.H. dan Dra.Ani Margawati, M.Kes,PhD selaku dosen pembimbing karya tulis ilmiah yang telah bersedia meluangkan waktu untuk memberikan pengarahan, pertimbangan dan bimbingan secara komprehensif selama pelaksanaan karya tulis ilmiah
- 4) dr. Intarniati Nur Rohmah,Sp.KF selaku ketua penguji seminar hasil KTI
- 5) dr.Sigid Kirana Lintang Bhima, Sp.KF selaku dosen penguji seminar hasil KTI
- 6) dr. Santosa, Sp.F, dr. Arista Hardinisa dan dr.Intarniati Nur Rohmah,Sp.KF sebagai konsultan atas waktu, saran dan bimbingannya dalam keseluruhan penyusunan dan pelaksanaan KTI
- 7) dr.Kasno, Sp.PA selaku konsultan pembacaan preperat
- 8) Seluruh staf Biologi F-MIPA UNNES yang telah membantu melaksanakan penelitian

- 9) Orang tua beserta keluarga yang senantiasa memberikan dukungan moral maupun material
- 10) Teman sekelompok seperjuangan titi, eriko, martina Naomi dan sherly.
- 11) Pihak-pihak yang terkait dengan penelitian ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Akhir kata, semoga Allah SWT senantiasa memberikan rahmat dan karuniaNya yang berlimpah bagi kita semua.

Semarang, 20 Juli 2012

Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN .....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
DAFTAR ISI .....	vi
DAFTAR TABEL .....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xii
ABSTRAK .....	xiii
ABSTRACT .....	xiv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1 Tujuan umum .....	4
1.3.2 Tujuan khusus .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	5
1.5 Keaslian penelitian .....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....	8
2.1 Formalin .....	8
2.1.1 pengertian formakin .....	8
2.1.2 Rumus Formalin.....	11

2.1.3 Metabolisme Formalin.....	12
2.1.4 Dampak Formalin.....	14
2.2 Duodenum .....	15
2.2.1 Anatomi fisiologi duodenum .....	15
2.2.2 vascularisasi dan innervasi .....	18
2.2.3 Aliran limfe .....	19
2.2.4 Histologi duodenum .....	20
2.2.5 jejas pada duodenum .....	22
BAB 3 KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS .....	26
3.1 Kerangka Teori .....	26
3.2 Kerangka Konsep .....	27
3.3 Hipotesis .....	28
BAB 4 METODE PENELITIAN .....	30
4.1 Ruang Lingkup Penelitian .....	30
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	30
4.3 Jenis dan rancangan Penelitian.....	30
4.4 Populasi dan Sampel.....	32
4.4.1 Populasi.....	32
4.4.1.1 populasi Target.....	32
4.4.1.2 populasi Terjangkau .....	32
4.4.2 Sampel.....	32
4.4.2.1 Kriteria Inklusi.....	32

4.4.2.2 Kriteria Eksklusi.....	32
4.4.2.3 Cara Pengambilan Sampel.....	33
4.4.2.4 Besar Sampel.....	33
4.5 Variabel Penelitian .....	33
4.5.1 Variabel Bebas.....	33
4.5.2 Variabel Tergantung.....	33
4.6 Definisi Operasional Variabel .....	33
4.6.1 Variabel Bebas .....	33
4.6.2 Variabel Tergantung .....	34
4.7 Cara Pengumpulan Data .....	34
4.7.1 Bahan .....	34
4.7.2 Alat .....	35
4.7.2.1 Alat Pemberi Perlakuan .....	35
4.7.2.2 Alat Otopsi .....	35
4.7.2.3 Alat Pemeriksaan Histopatologis .....	36
4.7.3 Jenis Data .....	36
4.7.4 Cara Kerja .....	36
4.8 Alur Penelitian .....	38
4.9 Analisis Data .....	39
4.10 Etika Penelitian .....	39
4.11 Jadwal Penelitian .....	40



BAB 5 HASIL PENELITIAN .....	41
5.1. Analisis Sampel.....	41
5.2 Analisis Deskriptif .....	41
5.3 Analisis Analitik .....	42
BAB 6 PEMBAHASAN .....	44
BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN .....	47
7.1 Simpulan.....	47
7.2 Saran.....	47
DAFTAR PUSTAKA .....	48
Lampiran .....	52

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian Efek Toksik Formalin .....	5
Tabel 2. Definisi Operasional Variabel .....	33
Tabel 3. Skor integritas mukosa barthel manja .....	38
Tabel 4. Jadwal penelitian .....	40
Tabel 5. Nilai rerata skor integritas epitel mukosa duodenum.....	41
Tabel 6. Hasil uji normalitas <i>Shapiro-Wilk</i> .....	42
Tabel 7. Nilai <i>p</i> pada <i>uji post hoc</i> tiap kelompok .....	43

## **DAFTAR GAMBAR**

Gambar 1. Struktur kimia formalin .....	11
Gambar 2. Metabolisme Formalin .....	13
Gambar 3. Gambaran Anatomi duodenum.....	15
Gambar 4. Gambaran Histologi Duodenum.....	20
Gambar 5. Kerangka Konsep Penelitian .....	28
Gambar 6. Skema Rancangan Penelitian .....	31
Gambar 7. Alur Penelitian .....	38

## **DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1. Cara Perhitungan Dosis .....	51
Lampiran 2. Metode Baku Histologis Peemeriksaan Jaringan .....	53
Lampiran 3. Ethical clirance .....	56
Lampiran 4. Surat izin Penelitian .....	58
Lampiran 5. Hasil analisis .....	59
Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian .....	66
Lampiran 7. Gambaran Epitel mukosa dudenum.....	68
Lampiran 8. Hasil Perhitungan Skoring Epitel Mukosa Duodenum.....	69
Lampiran 9. Biodata Penulis .....	70

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Formalin (formaldehyde) merupakan bahan kimia yang sering digunakan sebagai pengawet makanan tetapi berbahaya bagi kesehatan. Formalin sangat mudah diserap ke dalam tubuh baik melalui oral, paparan inhalasi, dan paparan kulit. Dalam dosis tinggi formalin dapat menyebabkan peradangan dan ulserasi pada intestinal

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh formalin peroral dosis bertingkat terhadap perubahan gambaran histopatologi duodenum tikus wistar.

**Metode:** Penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan *post test only control group design*. Sampel berupa 20 tikus wistar jantan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, kemudian diadaptasi selama 7 hari dan dibagi secara *simple random sampling* menjadi satu kelompok kontrol dan tiga kelompok perlakuan. K merupakan kelompok kontrol tanpa diberi formalin peroral. P1 diberi formalin peroral 50mg/kgBB/hari, P2 diberi formalin peroral 100mg/kgBB/hari, dan P3 diberi formalin peroral 200mg/kgBB/hari. Setelah 12 minggu dilakukan terminasi dan diambil organ duodenumnya untuk dibuat preparat histologi.

**Hasil:** Rerata skor kerusakan epitel mukosa duodenum pada kelompok K=1,20; P1=2,00; P2=2,60; P3=3,04. Kerusakan epitel tertinggi pada kelompok P3. Skor yang dinilai meliputi perubahan histopatologi berupa deskuamasi, erosi dan ulserasi epitel. Hasil uji ANOVA didapatkan perbedaan skor kerusakan epitel antar kelompok ( $p < 0,001$ ) dan Uji *Post Hoc* didapatkan perbedaan yang bermakna pada K-P1 ( $p = 0,011$ ), K-P2 ( $p = 0,000$ ), K-P3 ( $p = 0,000$ ), dan P1-P3 ( $p = 0,001$ ).

**Kesimpulan:** Pemberian formalin peroral dosis bertingkat selama 12 minggu menyebabkan terjadinya perubahan histopatologi duodenum tikus wistar. Hasil perhitungan skor integritas epitel mukosa duodenum pada kelompok perlakuan menunjukkan semakin tinggi dosis yang diberikan, semakin tinggi tingkat kerusakan epitel.

**Kata kunci:** Formalin, gambaran histopatologi duodenum

## **ABSTRACT**

**Background:** Formalin (formaldehyde) is a chemical that is often used as a food preservative but hazardous to health. Formalin is easily absorbed into the body either through oral, inhalation exposure, and skin exposure. In high doses, formalin can cause inflammation and ulceration in the intestinal.

**Aim:** This research aimed to prove the effect of gradual dose of formalin peroral to the histopathology image of wistar rat's duodenal.

**Method:** This laboratory experimental study with post test only control group design. Samples were 20 male wistar rats that met inclusion and exclusion criteria, and were adapted for 7 days and divided by simple random sampling into one control group and three treatment groups. K was not given formalin. P1 was given formaline 50 mg/ kgBW/day, P2 was given formaline 100mg/kgBW/day, and P3 was given formaline 200mg/ kgBW/day. Terminations performed after 12 weeks and its duodenal organ has taken to become histological preparations.

**Result:** The mean score of mucosal epithelial damage in the duodenum in the treated group K=1,20; P1=2,00; P2=2,60; P3=3,04. Epithelial damage was highest in group P3. Scores are assessed including histopathological changes in the form of desquamation, erosion and epithelial ulceration. ANOVA test results obtained epithelial damage score has differences between groups ( $p < 0,001$ ) and Post Hoc test found significant differences in K-P1( $p = 0,011$ ), K-P2( $p = 0,000$ ), K-P3( $p = 0,000$ ), and P1-P3( $p = 0,001$ ).

**Conclusion:** Giving gradual dose of formaline for 12 weeks can cause duodenal histopathologic change on wistar rat's. The calculation results of integrity score of duodenal mucosal epithelial in the treated group showed the higher dose given, the higher the degree of epithelial damage.

**Keywords:** Formaline, histopathology image of Duodenum

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Perkembangan pangan saat ini makin beragam bentuknya, baik itu dari jenis maupun dari rasa dan cara pengolahannya. Namun seiring dengan makin pesatnya teknik pengolahan pangan, penambahan bahan-bahan aditif pada produk pangan sulit untuk dihindari, salah satu yang banyak telah kita ketahui dengan adanya usaha untuk menjaga daya tahan suatu bahan dengan pemakaian berbagai macam bahan pengawet yang bertujuan untuk memperpanjang masa simpannya.<sup>1</sup> Namun dalam kenyataan di masyarakat, masih banyak yang belum memahami perbedaan penggunaan bahan pengawet tersebut apakah untuk bahan pangan atau non pangan<sup>2</sup>. Formalin termasuk salah satu pengawet non pangan yang sekarang banyak digunakan untuk mengawetkan makanan.<sup>2</sup>

Formalin merupakan bahan tambahan yang efisien, tetapi dilarang karena sifatnya yang berbahaya terhadap kesehatan. Meskipun penggunaan formalin dilarang, masih banyak ditemukan kejadian penggunaannya dalam makanan di masyarakat luas dan ini berulang kali terjadi.<sup>3</sup> Pada agustus 2011 dilakukan inspeksi mendadak oleh jejaring pangan dari Kantor Ketahanan Pangan, BPOM, Dinas Pertanian, Dinas kelautan dan Perikanan, Disperindag, dan Dinas Kesehatan Kota Semarang di Pasar Johar. Hasil pemeriksaan dalam sidak tersebut diketahui makanan

seperti mie basah, ikan asin, terasi, kerupuk siap makan maupun mentah mengandung formalin yang kadarnya cukup tinggi dan berbahaya jika dikonsumsi.<sup>4</sup>

Formalin mempunyai nama kimia formaldehida, merupakan aldehida berbentuknya gas dengan rumus kimia  $H_2CO$ . Formalin beredar di pasaran mempunyai kadar formaldehid yang bervariasi, antara 20% – 40%.<sup>5</sup> Formalin dapat masuk ke dalam tubuh melalui pernapasan, kontak langsung dan melalui mulut dengan memakan makanan mengandung formalin. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa formalin dapat mengganggu dan menyebabkan perdarahan sistem gastrointestinal, mengganggu sistem hepatorenal dan sistem saraf pusat.<sup>6</sup>

Dampak penggunaan formalin tidak tampak secara langsung sehingga sulit diproses secara hukum terhadap produsen yang memanfaatkan formalin sebagai bahan pengawet.- Dasar hukum yang melarang penggunaan formalin sebagai pengawet makanan yaitu UU No 7/1996 tentang Pangan dan UU No 8/1999 tentang Perlindungan Konsumen, PP No 28 tahun 2004 Tentang Keamanan Pangan, Peraturan Menteri Kesehatan No. 1168/Menkes/PER/X/1999. Hal ini disebabkan oleh bahaya residu yang ditinggalkannya bersifat karsinogenik bagi tubuh manusia.<sup>7-9</sup>

Duodenum adalah bagian awal dari usus halus yang berstruktur bentuk C seperti tapal kuda di bawah lambung dan biasa disebut usus dua belas jari. Fungsi utamanya adalah absorpsi, walaupun ukurannya sangat pendek, area permukaannya sangat diperluas karena mukosanya berlipat dengan vili yang bisa dilihat secara mikroskopik. Secara farmokinetik, setiap zat kimia yang masuk akan mengalami



proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Absorpsi zat kimia termasuk formalin di usus halus selalu jauh lebih cepat dibandingkan di lambung karena permukaan epitel usus halus jauh lebih luas dibandingkan dengan epitel lambung.<sup>10</sup>

Berdasarkan uraian diatas, dampak formalin perlu mendapat perhatian besar, peneliti ingin melakukan penelitian mengenai efek pemberian formalin dosis bertingkat terhadap gambaran histopatologi saluran pencernaan yaitu duodenum. Duodenum dipilih sebagai organ yang diteliti dengan pertimbangan bahwa duodenum mempunyai fungsi pencernaan dan absorpsi awal di usus halus.

Waktu pemaparan selama 12 minggu diharapkan efek subakut sudah dapat dilihat pada duodenum. Pada penelitian ini menggunakan hewan coba yaitu tikus wistar karena tidak etis melakukan penelitian sejenis pada manusia. Tikus wistar dipilih karena metabolismenya mirip dengan manusia.

## **1.2. Rumusan masalah**

Apakah terdapat perbedaan gambaran histopatologis duodenum tikus wistar terhadap pemberian formalin per oral dosis bertingkat selama 12 minggu?

### **1.3.Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Melihat perbedaan gambaran histopatologis duodenum tikus wistar terhadap pemberian formalin per oral dosis bertingkat selama 12 minggu.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- 1) Menganalisis gambaran histopatologis duodenum tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis 0 mg/kgBB/hari selama 12 minggu.
- 2) Menganalisis gambaran histopatologis duodenum tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis 50 mg/kgBB/hari selama 12 minggu.
- 3) Menganalisis gambaran histopatologis duodenum tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis 100 mg/kgBB/hari selama 12 minggu.
- 4) Menganalisis gambaran histopatologis duodenum tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis 200 mg/kgBB/hari selama 12 minggu.
- 5) Membandingkan perbedaan histopatologis duodenum tikus wistar antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.
- 6) Membandingkan perbedaan histopatologis duodenum tikus wistar antara kelompok perlakuan.

#### 1.4. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi mengenai gambaran histopatologi duodenum tikus wistar setelah pemberian formalin peroral dosis bertingkat selama 12 minggu
2. Apabila terbukti, hasil penelitian dapat jadi bukti akan bahaya formalin dalam makanan dan minuman.
3. Dapat menjadi pertimbangan untuk penelitian yang lebih lanjut.

#### 1.5 Keaslian Penelitian

Penelitian mengenai efek formalin pada hewan coba sudah pernah dilakukan oleh peneliti lain sebelumnya seperti yang tertera pada tabel dibawah ini.

**Tabel 1. Penelitian tentang efek toksik formalin**

No	Judul penelitian	Peneliti	Metodologi	Hasil
1	Two year drinking water study of formaldehyde in rats <sup>11</sup>	Til hp, Woutersen RA, Feron VJ, Hollanders VH, Falke HE, Clary JJ <sup>19</sup>	70 ekor tikus wistar jantan dan 70 betina berumur 24 minggu. Masing-masing dipilih acak 10 ekor/jenis kelamin/kelompok diberikan minuman formalin setiap hari dengan dosis 0,1,2,15,82 mg/kgbb/hari untuk tikus jantan dan 0,1,8,21,109 mg/kgbb/hari untuk tikus betina kemudian didekapitasi setelah 12 atau 18 bulan.	Membuktikan no observed adverse effect level pada dosis 15 dan 21 mg/kgbb/hari baik pada tikus jantan dan betina. Pada dosis 82 dan 109 mg/kgbb/hari berturut-turut dihubungkan dengan kerusakan mukosa lambung berupa hiperplasia epitelial tapi tidak menghasilkan tumor lambung ataupun tumor tempat lain

---

2	pathological effect of formalin (37% formadehid) feeding female Japanese Quails. sage Journal online <sup>12</sup>	A Khan, HA Bachaya, MZ Khan, F Mahmood <sup>21</sup>	75 ekor burung puyuh (japanese Quails) dibagi dalam 5 kelompok secara acak masing-masing diberikan formalin yang dicampurkan dalam denga dosis 2.5,5,10,20 ml/kg dan kontrol selama 8 minggu. Dinilai keadaan klinik, parameter hematologi dan bikimia serta histologi organ	Membuktikan pada dosis 2.5 ml/kg tidak adanya gangguan klinis, namun pada dosis 20 ml/kg tampak gejala yang menonjol berupa anoreksia, depresi dan lemah. Pada dosis 10-20 ml/kg ditemukan penurunan berat badan, penurunan produksi telur, penurunan berat organ; jumlah eritrosit, leukosit, hb dan hematokrit menurun. Pada semua kelompok total serum protein dan globulin meningkat dibandingkan kontrol.
---	--	--	--	--

			Pada pemeriksaan histopatologi dosis 2,5 ml/kg tidak menunjukkan perubahan secara bermakna
3	Toxicity of ingested formalin and its management <sup>6</sup>	C K Pandey, A Agarwal, A Baronia, N Singh (2000)	Tertelannya formalin dapat efek secara cepat di hampir seluruh sistem tubuh termasuk traktus gastrointestinal, sistem susunan saraf pusat, sistem cardiovascular dan sistem hepatorenal, menyebabkan perdarahan gastrointestinal.

Penelitian ini berbeda dengan penelitian yang telah ada sebelumnya baik dari segi dosis, lama waktu pemberian formalin serta organ target yang diteliti. Pada penelitian ini fokus pada duodenum akibat pemberian formalin peroral dosis 50, 100, 200 mg/kgBB/hari dan kelompok kontrol selama 12 minggu terhadap gambaran histopatologi duodenum tikus wistar. Waktu paparan yang dipilih 12 minggu diharapkan sudah dapat diamati efek formalin peroral terhadap gambaran histopatologi duodenum.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Formalin**

##### **2.1.1 Pengertian**

Formalin merupakan cairan jernih tidak berwarna dan berbau tajam. Zat ini banyak dipergunakan secara luas di industri, domestik dan medis.<sup>1</sup> Formalin mudah menguap dalam suhu dan tekanan atmosfer yang normal sehingga dapat berbentuk gas yang baunya sangat menyengat dan memiliki toksisitas bagi kesehatan. Banyak nama lain dari formalin yaitu Formol, Methylene aldehyde, Paraforin, Morbucid, Oxomethane, Polyoxymethylene glycols, Methanal, Formoform, Superlysoform, Formaldehyde, dan Formalith.<sup>13</sup>

Dalam kehidupan sehari-hari, formalin biasanya digunakan untuk desinfektan, yaitu sebagai pembersih lantai, pakaian, gudang, dan kapal. Formalin dapat juga menjadi pembasmi serangga. Dalam dunia fotografi, formalin biasa digunakan untuk pengeras lapisan gelatin dan kertas. Di bidang pertanian, formalin merupakan bahan pembuatan pupuk urea. Pada bidang kecantikan, formalin digunakan untuk produk kosmetika dan pengeras kuku. Formalin juga sering digunakan sebagai bahan perekat kayu lapis. Dalam bidang kedokteran, formalin dikenal sebagai pengawet mayat. Dalam konsentrasi yang amat kecil (<1%), formalin digunakan sebagai pengawet untuk berbagai barang konsumen seperti pembersih rumah tangga, cairan pencuci piring, pelembut, perawat sepatu, sampo mobil, lilin dan pembersih karpet.<sup>13-15</sup>

Formalin mempunyai berat molekul 30,03 dan berat jenis 1,08 dengan Rumus Molekul  $\text{HCOH}$ . Karena kecilnya molekul ini memudahkan absorpsi dan distribusinya ke dalam sel tubuh. Gugus karbonil ini sangat aktif, dapat bereaksi dengan gugus  $-\text{NH}_2$  dari protein yang ada pada tubuh membentuk senyawa yang mengendap.<sup>13,15</sup>

Formalin lebih dikenal sebagai nama dagang dari larutan formaldehid dengan kandungan yang terdiri dari 37% formaldehida dan 7–15 % methanol dalam air. Pada umumnya methanol atau unsur-unsur lain ditambahkan ke dalam larutan sebagai penstabil untuk mengurangi polimerisasi formaldehid menjadi paraformaldehid yang padat. Formaldehida awalnya disintesis oleh kimiawan Rusia Aleksander Butlerov tahun 1859, tapi diidentifikasi oleh Hoffman tahun 1867. Formaldehida bisa dihasilkan dari pembakaran bahan yang mengandung karbon. Terkandung dalam asap pada kebakaran hutan, knalpot mobil, dan asap tembakau. Dalam atmosfer bumi, formaldehida dihasilkan dari aksi cahaya matahari dan oksigen terhadap metana dan hidrokarbon lain yang ada di atmosfer. Formaldehida dalam kadar kecil sekali juga dihasilkan sebagai metabolit kebanyakan organisme, termasuk manusia.<sup>1,16,17</sup>

Formaldehid pada umumnya memiliki sifat kimia yang sama dengan aldehide lainnya, namun formaldehid lebih reaktif. Formaldehid mempunyai rumus  $\text{CH}_2\text{O}$ , merupakan senyawa organik yang sederhana. Densitas dalam bentuk gas  $1 \text{ kg/m}^3$  sedangkan kelarutannya dalam air 100g/100ml dalam suhu  $20^\circ\text{C}$ . Formaldehida bisa dihasilkan dari pembakaran bahan yang mengandung karbon. Bentuk polimernya

yakni, trioksimetilen dan paraformaldehid jika terkena panas dan terurai menjadi formaldehid. Terkandung dalam asap pada kebakaran hutan, knalpot mobil, dan asap tembakau. Formaldehida dalam kadar kecil sekali juga dihasilkan sebagai metabolit kebanyakan organisme misalnya dari oksidasi metanol. Dosis letal formaldehid peroral pada tikus adalah  $800 \text{ mg kg}^{-1}$  berat badan.<sup>1,17-20</sup>

Formalin sangat mudah diserap oleh tubuh baik secara peroral dan inhalan, namun sangat sedikit dapat diserap melalui kulit. Formalin adalah zat yang iritan, bila terhirup secara inhalan menyebabkan iritasi dan rasa terbakar pada mukosa kavum nasi, mulut dan saluran nafas bagian atas. Formalin jika tertelan menimbulkan gejala sesuai dengan dosis dan tingkat konsentrasinya saat ditelan. Pada dosis tinggi menimbulkan gejala akut berupa iritasi dan rasa terbakar di mulut, kerongkongan, ulkus di saluran pencernaan, chest dan abdominal pain, mual, muntah, diare, perdarahan gastrointestinal, asidosis metabolik dan gagal ginjal bahkan berakibat kematian, sedangkan pada dosis rendah tidak menimbulkan gejala. Formalin merupakan zat yang bersifat karsinogenik atau bisa menyebabkan kanker. Beberapa penelitian terhadap tikus dan anjing pemberian formalin dalam dosis tertentu jangka panjang secara bermakna mengakibatkan kanker saluran cerna seperti adenocarcinoma pylorus, preneoplastic hyperplasia pylorus dan adenocarcinoma duodenum.<sup>19,21-23</sup>

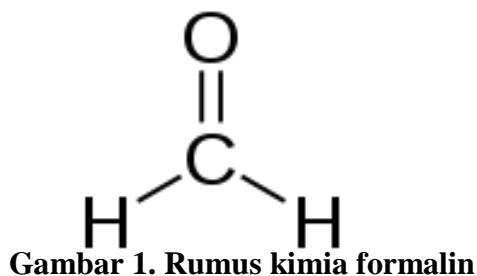
Menurut National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), ambang batas formalin yaitu 0,016 ppm selama periode 8 jam dan 0,1 ppm selama



periode 15 menit. Menurut American Conference of Governmental and industrial Hygienist (ACGIH), Formalin yang masih dapat ditolerir oleh tubuh manusia yaitu diambang batas 0,4 ppm. Sedangkan Ambang batas formalin menurut International Programme on Chemical safety (IPCS) adalah 0,1 mg/liter atau 0,2 mg/hr dalam air minum dan 1,5 mg – 14 mg perhari dalam makanan.<sup>18</sup>

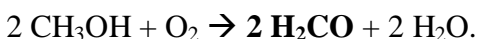
Banyak penelitian yang telah dilakukan. Penelitian pada tikus wistar dengan pemberian formalin peroral dengan dosis di atas 80 mg/kgBB perhari yang diberikan selama 2 tahun didapatkan hasil kerusakan mukosa lambung berupa hiperplasia epitelial tapi tidak menghasilkan tumor.<sup>24</sup> Penelitian lain yang juga pernah dilakukan pada unggas menunjukan gejala depresi, penurunan berat badan, anoreksia, penurunan berat organ, penurunan produksi telur, perdarahan otot paha, perubahan histologi oviduct berupa vakuolisasi pada nukleus, penurunan jumlah eritrosit, leukosit, hb dan hematokrit sedangkan total serum protein dan globulin meningkat.<sup>11</sup> Penelitian lain yang juga pernah dilakukan adalah memberikan peroral dicampur dengan makanan, karena sifat formalin yang mudah menguap selama proses pencampuran, maka efek formalin yang ditimbulkan pada pencampuran dengan makanan lebih rendah daripada minuman.<sup>12</sup>

### 2.1.2 Rumus bangun

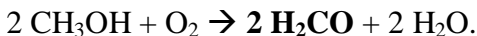


( dikutip dari [en.wikipedia.org/wiki/Formaldehyde](https://en.wikipedia.org/wiki/Formaldehyde))

Secara industri, formaldehida dibuat dari oksidasi katalitik metanol. Katalis yang paling sering dipakai adalah logam perak atau campuran oksida besi dan molibdenum serta vanadium. Dalam sistem oksida besi (proses Formox), reaksi metanol dan oksigen terjadi pada suhu 250 °C dan menghasilkan formaldehida, berdasarkan persamaan kimia.<sup>5</sup>



Katalis yang menggunakan perak biasanya dijalankan dalam temperatur lebih tinggi, kira-kira 650 °C. dalam keadaan ini, akan ada dua reaksi kimia sekaligus dalam menghasilkan formaldehida, yaitu:<sup>5</sup>



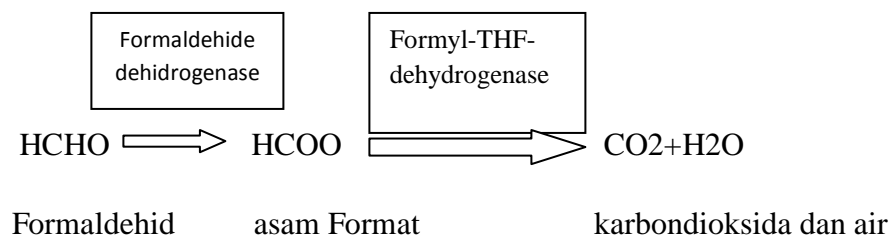
### **2.1.3 Metabolisme formalin**

Formaldehida mempunyai berat molekul yang kecil sehingga mudah diserap melalui saluran pencernaan karena formaldehida mudah larut dalam air. Setelah masuk dalam tubuh dan diabsorpsi, formaldehida dengan cepat didistribusikan ke otot, usus, hati dan jaringan lain. Waktu paruhnya di dalam plasma berkisar 1-1,5 menit. Formaldehida merupakan metabolit intermediet yang normal di dalam sel pada metabolisme serin, glisin, metionin dan kolin di dalam tubuh manusia. Formaldehida juga dihasilkan sebagai metabolit intermediet pada metabolisme methanol.

Formaldehida diekskresi dalam bentuk asam format yang dikeluarkan melalui ginjal dan dalam bentuk karbondioksida melalui paru-paru.<sup>11,19,24-25</sup>

Formaldehida akan diubah dengan cepat menjadi asam format melalui enzim formaldehyde dehidrogenase yang berada di mitokondria dan sitosol. Namun asam format dimetabolisme secara lebih lambat, sehingga terakumulasi di dalam darah. Hal ini menyebabkan penurunan kadar bikarbonat dan penurunan pH dalam tubuh, dan mengakibatkan asidosis metabolik. Asam format selanjutnya akan dieliminasi menjadi bentuk 10-formyl-THF melalui enzim formyl-tetrahydrofolate-synthetase (formyl-THF-synthetase) yang berkombinasi dengan tetrahydrofolate (THF). 10-formyl-THF selanjutnya diubah menjadi karbondioksida dan air melalui aksi katalitik oleh formyl-THF-dehydrogenase (F-THF-DH). Produk metabolit lain yang pernah dilaporkan di tikus adalah N,N'-bis (hidroksimetil) urea dan N-(hidroksimetil) urea. Semua metabolit dikeluarkan melalui urin, feses dan paru-paru.<sup>23-26</sup>

Asam format berlebih yang tidak termetabolisme akan menghambat langsung enzim sitokrom oksidase sehingga proses transport elektron terhambat. Hasilnya sintesis ATP dihambat dan hipoksia sel.<sup>25-26</sup>



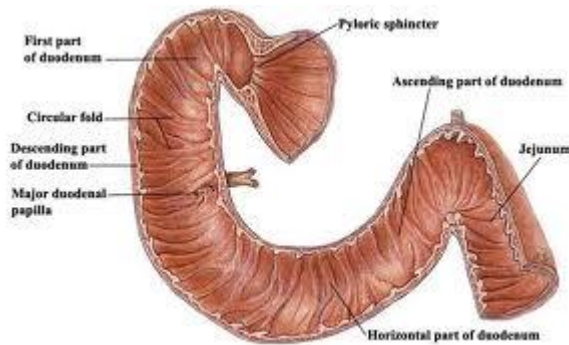
**Gambar 2. Skema metabolisme formaldehid**

#### **2.1.4 Dampak Pemakaian Formalin**

- 1) Apabila terhirup dalam jangka lama akan menimbulkan sakit kepala, iritasi hidung dan tenggorokan, gangguan pernafasan, batuk-batuk, radang selaput lendir hidung, radang selaput mata, mual, mengantuk, luka pada ginjal dan sensitasi pada paru. Efek neuropsikologis meliputi gangguan tidur, cepat marah, keseimbangan terganggu, kehilangan konsentrasi dan daya ingat berkurang. Efek dosis tinggi dari formalin bisa menyebabkan kanker pada hidung, rongga hidung, mulut, tenggorokan, paru dan otak.
- 2) Jika kontak dengan kulit, kulit terasa panas, mati rasa, gatal-gatal serta memerah, kerusakan pada jari tangan, pengerasan kulit dan kepekaan pada kulit, dan terjadi radang kulit yang menimbulkan gelembung.
- 3) Jika tertelan akan menimbulkan iritasi pada saluran pernafasan, muntah-muntah dan rasa terbakar pada tenggorokan, penurunan suhu badan dan rasa gatal di dada. Dan menurut U.S. Environmental Protection Agency jika mengkonsumsi formalin dapat menyebabkan korosi, peradangan dan ulserasi pada intestinal.<sup>23,27-28</sup>

## 2.2 Duodenum

### 2.2.1 Anatomi dan Fisiologi Duodenum



**Gambar 3. Anatomi duodenum**

( dikutip dari netterimages.com)

Duodenum merupakan bagian intestinum dengan panjang dari duodenum  $\pm 25$  cm, dimulai dari akhir pylorus lambung, disebelah kanan tulang belakang pada vertebra lumbal 1, kemudian membentuk C-shaped curve mengelilingi kaput pankreas dan akhirnya berhubungan dengan jejunum disebelah kiri vertebra lumbal 2. Duodenum merupakan bagian paling proksimal, paling lebar, paling pendek, dan paling sedikit pergerakannya dari bagian usus halus lainnya.<sup>29-30</sup>

Duodenum dibagi menjadi 4 bagian:

- 1) Bagian pertama / superior / bulbus duodeni / duodenal cap / D1
- 2) Bagian kedua / vertikal / descenden/ D2
- 3) Bagian ketiga / horizontal / transversal/ D3
- 4) Bagian keempat / obliq / ascending / D4

Bagian pertama (duodenal cap) atau pars superior dengan panjang 5cm bebas bergerak dan ditutupi oleh peritoneum.

Bagian kedua dari duodenum atau pars descendens dengan panjang 7,5 cm yang menurun disekitar caput pankreas merupakan retroperitoneal dan terfiksir karena adanya fusi dari peritoneum visceral disebelah lateral peritoneum perietale lateral dinding abdomen. Terdapat papilla duodenalis mayor didalamnya, yaitu tempat masuknya duktus billiaris komunis dan duktus pankreatikus wirsungi. Sedikit keatas dari papilla duodenalis minor terdapat tempat masuknya duktus pankreatikus sartorini yang berukuran lebih kecil dinamakan papilla duodenalis minor.

Bagian ketiga dari duodenum atau pars horizontalis panjangnya sekitar 10 cm, berjalan horizontal ke arah kiri di depan dari aorta, vena cava inferior, columna vertebra L2 dan ureter, dan berakhir pada sebelah kiri pada vertebra L3. Disebelah anteriornya dilewati oleh pangkal mesenterium dan pembuluh darah mesenterika superior.

Bagian keempat dari duodenum atau pars ascendens berjalan kearah atas samping kiri sepanjang 2,5cm dan membentuk sudut duodenojejunal pada radiks mesokolon transversal. Bagian ini berhubungan dengan jejunum sehingga disebut duodenojejunal junction. Ujung bawah duodenum ditandai oleh lipatan peritoneal yang meregang ke kruris dekstra diafragma yang melapisi ligamentum suspensorium treitz.<sup>29</sup>

Intestinum mempunyai dua fungsi utama yaitu pencernaan dan penyerapan atau absorpsi. Duodenum melanjutkan proses pencernaan makanan yang telah dilakukan oleh organ traktus digestivus sebelumnya.<sup>31</sup> Proses pencernaan selanjutnya oleh duodenum seperti pencernaan karbohidrat, lemak dan protein menjadi zat yang lebih sederhana oleh bantuan enzim-enzim dari pankreas. Untuk mencerna lemak juga dibutuhkan garam empedu untuk mengemulsinya, prosesnya terjadi ketika lemak yang bersentuhan mukosa duodenum menyebabkan kontraksi kandung empedu yang diperantarai oleh kerja kolesistokinin yang merupakan hasil sekresi dari mukosa duodenum.<sup>31,32</sup> Di epitel usus halus juga terdapat enzim penting untuk memecah disakarida maupun polimer glukosa kecil menjadi monosakarida yaitu lactase, sukrase, maltase dan alfa dekstrinase.<sup>32</sup> Proses selanjutnya yaitu absorpsi zat-zat penting dari makanan yang telah dicerna sebelumnya.<sup>33</sup> Absorpsi gula, asam amino dan lemak sebagian besar terjadi di duodenum dan jejunum. Begitu pula absorpsi besi dan kalsium yang membutuhkan vitamin D. Vitamin larut lemak (A, D, E, K) di absorpsi di duodenum dan dibutuhkan garam-garam empedu dalam prosesnya.<sup>31-32</sup>

Efisiensi fungsi absorpsi duodenum ditingkatkan oleh sejumlah struktur yang meningkatkan permukaan total dari lapisan mukosa. Struktur ini disebut plika sirkularis (valvula conniventes).<sup>33</sup> Plika sirkularis meningkatkan daerah permukaan absorpsi mukosa menjadi tiga kali lipat.<sup>22</sup> Pada duodenum juga terdapat kelenjar duodenum (Brunner) yang letaknya di submukosa. Kelenjar Brunner menghasilkan mukus yang alkalis untuk melindungi dinding duodenum dari getah lambung yang

sangat asam. Kelenjar ini juga menghasilkan hormon sekretin yang akan menghambat sekresi HCL gaster dan akan meningkatkan proliferasi epitel dalam usus halus.<sup>33</sup>

### **2.2.2 Vaskularisasi dan innervasi**

Vaskularisasi sistem gastrointestinal merupakan bagian dari sistem yang sangat luas yang disebut sirkulasi splanknik. Pada duodenum bagian proksimal vaskularisasinya berasal dari cabang arteri pankreatikoduodenal superior, arteri pankreatikoduodenal anterior, dan arteri pankreatikoduodenal posterior. Sedangkan bagian distal duodenum mendapat vaskularisasi dari arteri pankreatikoduodenal inferior dan cabang dari arteri pankreatikoduodenal anterior et inferior. Arteri pankreatikoduodenal superior adalah cabang dari arteri gastroduodenale, sedangkan arteri pankreatikoduodenal inferior, anterior dan posterior merupakan cabang dari arteri mesenterika superior. Arteri-arteri ini akan mengirimkan cabang-cabang arteri yang lebih kecil untuk melakukan penetrasi kedalam dinding duodenum dan menyebar di sepanjang berkas otot, kedalam vili intestinal dan kedalam submukosa untuk menyediakan fungsi sekretoris dan absorbtif.<sup>29-30,32</sup>

Aliran vena duodenum tersusun paralel bersamaan dengan arteri pankreatikoduodenal anterior dan posterior. Vena pankreatikoduodenal posterosuperior akan bergabung dengan vena jejunalis dan vena pankreatioduodenal inferior anterior. Sebagian besar aliran vena pada cabang anterior ini berasal dari Trunkus gastrokolika atau Henle's trunk. Vena-vena duodenum mengalirkan



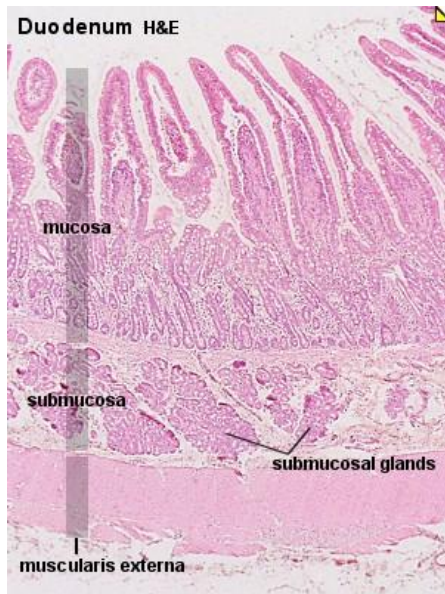
darahnya ke sirkulasi portal. Vena superior bermuara langsung pada vena porta dan vena inferior bermuara pada vena mesenterika superior.<sup>29-30</sup>

Persarafan GI tract diinervasi oleh sistem saraf otonom, yang dapat dibedakan menjadi ekstrinsik dan intrinsik (sistem saraf enterik ). Inervasi ekstrinsik dari duodenum adalah parasimpatis yang berasal dari nervus Vagus dan simpatis yang berasal dari nervus splanikus pada ganglion celiac. Inervasi intrinsik dari plexus myenterikus Aurbach's dan plexus submucosal Meissner. Sel-sel saraf ini menginervasi target sel seperti sel-sel otot polos, sel-sel sekretorik dan sel-sel absorptive, dan juga sel-sel saraf tersebut berhubungan dengan reseptor-reseptor sensoris dan interdigitatif yang juga menerima inervasi dari sel-sel saraf lain yang terletak baik didalam maupun di luar plexus. Sehingga pathway dari sistim saraf enterik bisa saja multisinaptik, dan integrasi aktifitasnya dapat berlangsung menyeluruh bersamaan dengan sistim saraf enterik.<sup>29-31</sup>

### **2.2.3 Pembuluh limfe**

Aliran limfe duodenum berjalan bersama-sama dengan vaskularisasinya. Pembuluh limfe duodenum mengalirkan cairan limfe keatas melalui noduli lymphatici pancreatikoduodenalis ke noduli lymphatici gastroduodenalis dan kemudian ke noduli lymphatici coeliacus dan ke bawah melalui noduli lymphaticipancreatico duodenalis ke noduli lymphatici mesentericus superior sekitar pangkal arteri mesenterika superior.<sup>29-30</sup>

## 2.2.4 Histologi



**Gambar 4. Histology duodenum**

( dikutip dari <http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/Duodenum>)

Histologi intestinum tenue ditandai dengan banyaknya penjurulan dari mukosa dan menonjol kepermukaan lumen yang disebut vili. Adanya vili intestinalis menjadikan perluasan mukosa menjadi lebih efektif.<sup>33</sup> Pada dasarnya vili merupakan modifikasi dari permukaan mukosa.<sup>34</sup> Pada duodenum vili ini berbentuk seperti daun. Di antara vili terdapat muara kecil dari kelenjar tubular simplek yang di sebut kripte Lieberkuhn atau kelenjar intestinal. Struktur yang juga terlihat pada duodenum yaitu plika sirkularis yang merupakan lipatan-lipatan mukosa yang sangat khas pada duodenum dan jejunum.<sup>35</sup>

Dinding duodenum terdiri atas empat lapisan konsentris :

- 1) Lapisan paling luar yang dilapisi peritoneum, disebut serosa. Merupakan kelanjutan dari peritoneum, tersusun atas selapis pipih sel-sel mesothelial diatas jaringan ikat longgar dan pembuluh darah.<sup>33</sup>
  - 2) Lapisan muskuler disebut juga tunika muskularis yang tersusun atas serabut otot longitudinal (luar) dan sirkuler (dalam). Pleksus mienterikus Aurbach terletak diantara kedua lapisan ini dan berfungsi mengatur otot disepanjang usus.<sup>31-32</sup>
  - 3) Lapisan selanjutnya yaitu submukosa yang hampir keseluruhan ditempati oleh kelenjar duodenal tubuler yang sangat bercabang. Kelenjar ini juga disebut kelenjar brunner yang merupakan ciri khas dari duodenum. Kelenjar brunner bermuara ke *krypta Lieberkuhn* melalui duktus sekretorius. Sekresi dari kelenjar brunner bersifat visceus , jernih, dengan pH alkalis ( pH 8,2 – 9,3 ), berguna melindungi mukosa duodenum terhadap sifat korosif dari getah lambung yang asam dan mengoptimalkan pH usus bagi kerja enzim pankreas.<sup>32,35</sup>
  - 4) Mukosa, yang merupakan lapisan dinding yang paling dalam. Terdiri dari 3 lapisan: lapisan dalam adalah muskularis mukosa , lapisan tengah adalah lamina propria, lapisan terdalam terdiri dari selapis sel-sel epitel kolumnar yang melapisi krypte dan villi-villinya.<sup>32-34</sup>
- Fungsi utama krypte lieberkuhn ialah (1) pertumbuhan sel ; (2) fungsi eksokrin, endokrin, dan fungsi sekresi ion dan air ; (3) penyerapan garam, air dan nutrien spesifik. Mukosa duodenum terdapat sel-sel absortif, yaitu Paneth,

goblet dan sel enteroendokrin. Sel goblet berfungsi memproduksi dan mensekresi mucin untuk melindungi epitel dari abrasi dan mencegah lekatan dan invasi dari bakteri pathogen. Sel enteroendokrin berfungsi mengendapkan bikarbonat alkalis dan mengendapkan garam perak, sel ini disebut sel argentafin. Untuk sel paneth pada penelitian terdahulu tentang kandungan kimianya belum bisa menentukan fungsi sel paneth tersebut.<sup>33,35</sup>

### **2.2.6 Jejas pada Duodenum**

Pada dasarnya pada sel yang terkena rangsangan patologis yang berupa jejas akan memberikan reaksi perubahan fungsi atau perubahan struktur sel yaitu retrogresif, progresif dan adaptatif yang berupa atrofi, hipertrofi, dysplasia dan metaplasia.<sup>36</sup> Pada gastrointestinal akibat yang ditimbulkan dari jejas tergantung dari kedalamannya. Reaksinya berupa erosi mukosa yaitu kehilangan sebagian dari ketebalan mukosa dan ulserasi mukosa yaitu hilangnya seluruh tebal mukosa dan kadang terjadi defek yang lebih dalam lagi hingga mencapai muskularis propria.<sup>37</sup>

Adanya stimulus baik eksogen maupun endogen yang menimbulkan jejas pada sel akan menyebabkan reaksi radang yakni berupa reaksi kompleks pada jaringan yang mempunyai vaskularisasi. Radang pada duodenum disebut duodenitis.<sup>37-38</sup> Pada duodenitis terjadi kerusakan permukaan mukosa. Jika terjadi jejas pada duodenum, maka kelenjar brunner akan berperan dalam penyembuhan akibat jejas tersebut. Kelenjar brunner menghasilkan factor penumbuh epidermal (EGF) yang tahan

terhadap tripsin, kemotripsin dan pepsin. Cara kerja EGF yakni memodulasi sekresi asam lambung dan mempengaruhi kecepatan proliferasi dalam kriptus usus.<sup>34</sup>

Manifestasi klinik duodentis berupa nyeri atau rasa tidak nyaman di epigastrium yg disebut sindrom dyspepsia. Pada gambaran histologis ditemui gambaran sel radang sampai mukosa lamina propia, deskuamasi epitel, erosi, ulserasi pada mukosa duodenum.<sup>37</sup>

Adapun faktor yang menyebabkan jejas intestinum yaitu :

#### 2.2.6.1 Defisiensi oksigen

Disebabkan karena pasokan oksigen yang mengangkut nutrisi kurang sehingga menyebabkan reperfusi iskemik pada intestinum. Reperfusi cedera pada dinding saluran pencernaan, terutama mukosa disebabkan generasi spesies oksigen reaktif, termasuk superoksida, hidrogen peroksida dan radikal hidroksil. Oksidan ini yang dihasilkan dalam mukosa dan juga di banyak leukosit setempat yang diaktifkan selama iskemia.<sup>39</sup>

#### 2.2.6.2 Konsumsi obat

Salah satu penyebab kerusakan pada duodenum yaitu dengan pemakaian obat, salah satunya pemakaian NSAIDs (non-steroid anti inflammatory drugs, obat anti peradangan non-steroid) secara kronik dan regular. Obat NSIDs bersifat asam sehingga dapat menyebabkan kerusakan epitel secara bertingkat pada gastroduodenum.<sup>40</sup>

#### 2.2.6.3 Infeksi

Bakteri *Helicobacter pylori* penyebab tersering infeksi pada gaster dan duodenum, *Helicobacter pylori* menimbulkan kerusakan mukosa gastroduodenal melalui pembentukan ammonia, factor kemotaktik, pelepasan platelet factor, leukotrien dan eukosanoid yang lain. *Helicobacter pylori* mengeluarkan endotoksin yang dapat merusak endotel dan mikrotrombosis mukosa. Leukosit tertarik pada daerah yang rusak sehingga dilepaskan cytokine tambahan yang dapat menimbulkan yang dapat menimbulkan radikal superoksid yang merusak.<sup>40</sup>

Organisme lain yang bisa menyebabkan infeksi pada gaster dan duodenum yaitu *Helicobacter heilmani*, *Treponoma pallid*, *Streptococcus sp*, *Staphylococcus sp*, *Proteus sp*, *Clostridium sp*, *E.coli* dan *Candida albican*.<sup>41</sup>

#### 2.2.6.4 Usia

Fungsi sel menurun secara progresif seiring dengan bertambahnya usia. Sel yang mengalami proses penuaan mengalami penurunan kemampuan dalam pengambilan nutrisi dan perbaikan kerusakan kromosom. Begitu juga pada usus, terjadi penurunan fungsi absorsi dan kelemahan peristaltik.<sup>31,38</sup>

#### 2.2.6.5 Diet

Penyebab terjadinya gangguan atau kelainan sistem pencernaan makanan dapat diakibatkan oleh beberapa hal, seperti pola makan yang salah, kurang mengkonsumsi sayuran, gaya hidup yang tidak sehat dan lain-lain. Gangguan atau

kelainan intestinum yang sering menimbulkan problem klinik seperti duodenitis, tukak duodenum, diare dan lain – lain.<sup>40</sup>

#### 2.2.6.7 Stress

Stres hadir dalam berbagai bentuk dan merupakan bagian integral dari semua penyakit dan trauma. Respon stres melibatkan modulasi dari berbagai hormon dan sitokin, serta efek yang signifikan pada neurotransmisi. Namun, efek utama dari stres pada saluran pencernaan adalah untuk mengurangi aliran darah mukosa dan dengan demikian membahayakan integritas barrier mukosa. Antara lain, menghalangi kerja kelenjar brunner yang merupakan barrier mukosa duodenum. Akibatnya, stres yang signifikan hampir selalu dikaitkan dengan erosi mukosa.<sup>39</sup>

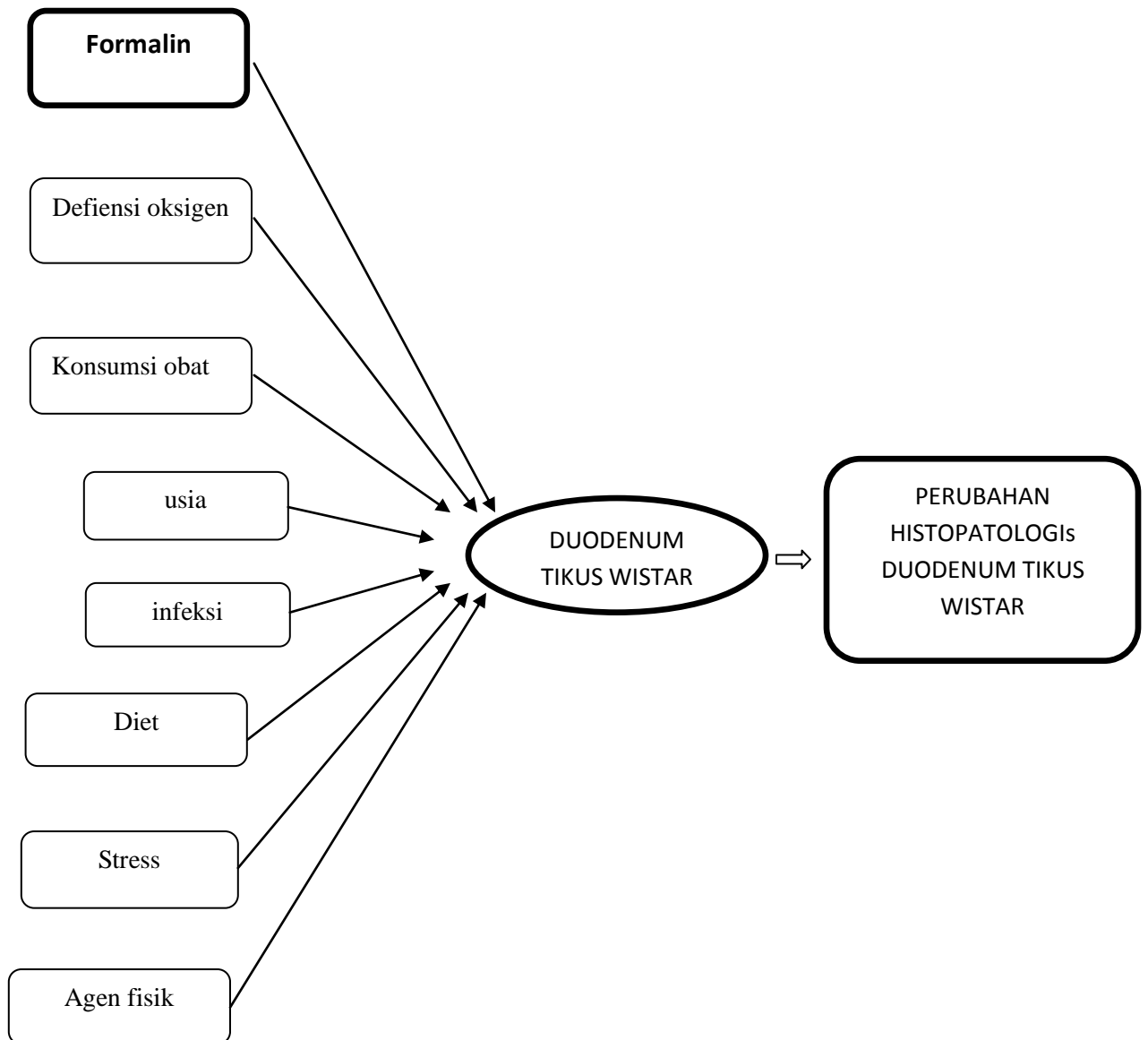
#### 2.2.6 .8 Penyebab lain

Seperti radiasi, trauma, suhu ekstrim, tekanan bisa menimbulkan jejas pada suatu sel.<sup>37</sup>

## BAB 3

### KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS

#### 3.1 Kerangka Teori

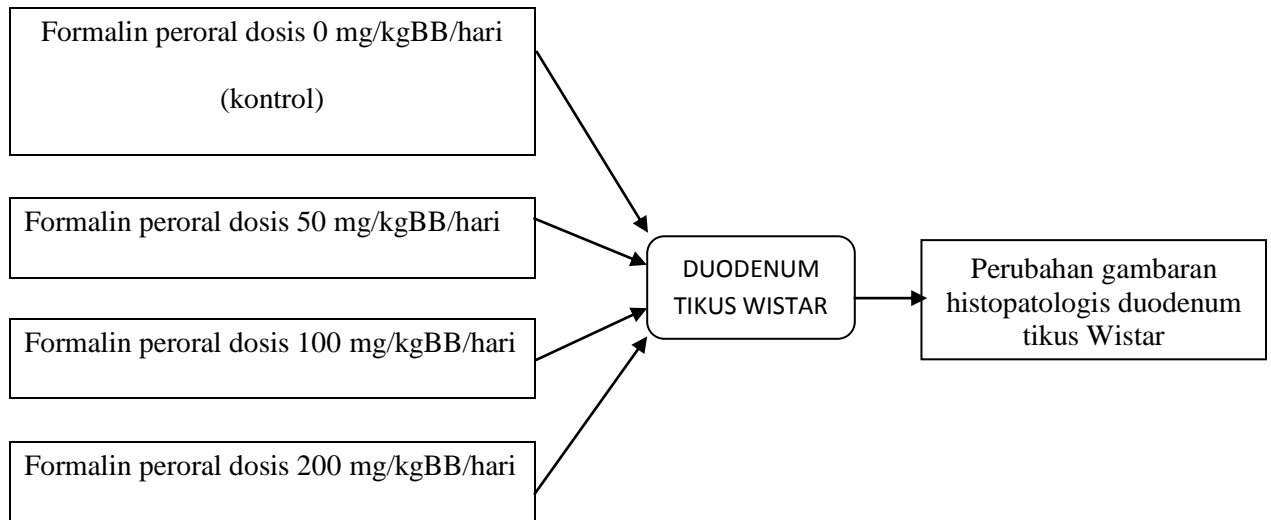




### **3.2. Kerangka konsep**

Keterbatasan penelitian maka substansi yang tidak terlibat ditiadakan, yaitu :

- 1) Pengaruh nutrisi ditiadakan dalam penelitian karena semua tikus diberi makan dan minuman yang sama sehingga tidak didapatkan perbedaan yang bermakna.
- 2) Pemberian obat ditiadakan karena tidak ada intervensi memakai obat apapun dalam penelitian.
- 3) Pengaruh usia ditiadakan dalam penelitian karena tikus yang dipilih sebagai sampel berusia sama yaitu antara 2 sampai 3 bulan.
- 4) Pengaruh stress ditiadakan dalam penelitian karena sulit untuk mengukur tingkat stres psikologis tikus. Pada penelitian ini semua tikus diperlakukan sama dan diamati dari awal penelitian sampai akhir sehingga dianggap memiliki tingkat stres psikologis yang sama.
- 5) Pengaruh defisiensi oksigen, infeksi, dan agen fisik ditiadakan karena dalam percobaan dipilih tikus dengan kriteria sehat.



**Gambar 5. Kerangka konsep penelitian**

### **3.3 Hipotesis Penelitian**

#### **3.3.1 Hipotesis mayor**

Terdapat perbedaan gambaran histopatologis duodenum tikus wistar terhadap pemberian formalin per oral dosis bertingkat selama 12 minggu.

#### **3.3.2 Hipotesis minor**

- 1) Tidak terdapat perubahan gambaran histopatologis duodenum tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis 0 mg/kgBB/hari selama 12 minggu.
- 2) Terdapat perubahan gambaran histopatologis duodenum tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis 50 mg/kgBB/hari selama 12 minggu.

- 3) Terdapat perubahan gambaran histopatologis duodenum tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis 100 mg/kgBB/hari selama 12 minggu.
- 4) Terdapat perubahan gambaran histopatologis duodenum tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis 200 mg/kgBB/hari selama 12 minggu.
- 5) Terdapat perbedaan gambaran histopatologis duodenum tikus wistar antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.
- 6) Terdapat perbedaan gambaran histopatologis duodenum tikus wistar antara kelompok perlakuan.

## **BAB 4**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Ruang Lingkup Penelitian**

Ruang lingkup keilmuan penelitian ini meliputi bidang ilmu kedokteran forensik dan ilmu patologi anatomi.

#### **4.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

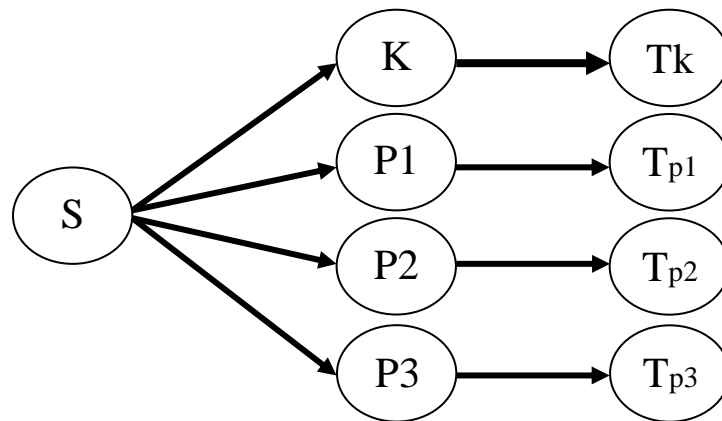
Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (F-MIPA) Universitas Negeri Semarang dengan melakukan daptasi tikus wistar, perlakuan paparan dengan formalin 50, 100, 200 mg/ kgBB/ hari yang diminumkan dengan cara disonde selama 12 minggu dan pembuatan blok parafin sampai pengecatan jaringan. Sedangkan interpretasi hasil histopatologi sampel Duodenum dilakukan di bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Penelitian telah dilaksanakan dari bulan april sampai juli 2012.

#### **4.3 Jenis dan Rancangan Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian *true eksperimental laboratorik* dengan rancangan penelitian *post-test only control group design* menggunakan tikus wistar sebagai hewan percobaan percobaan.

Skema rancangan penelitian untuk membuktikan efek pemberian formalin peroral dosis bertingkat selama 3 bulan terhadap gambaran histopatologis duodenum tikus wistar sebagai berikut:



**Gambar 8. Skema rancangan penelitian**

Keterangan :

S = kelompok sampel

K = kelompok kontrol (formalin peroral 0 ml/hari)

P1 = kelompok perlakuan 1 (formalin peroral 50 mg/kgBB)

P2 = kelompok perlakuan 2 (formalin peroral 100 mg/kgBB)

P3 = kelompok perlakuan 3 (formalin peroral 200 mg/kgBB)

Tk = test kelompok kontrol

Tp1 = test kelompok perlakuan 1

Tp2 = test kelompok perlakuan 2

Tp3 = test kelompok perlakuan 3

## **4.4 Populasi dan Sampel**

### **4.4.1. Populasi**

#### **4.4.1.1 Populasi target**

Populasi target adalah tikus Wistar jantan.

#### **4.4.1.2 Populasi Terjangkau**

Populasi terjangkau adalah tikus wistar jantan keturunan murni, umur 3 bulan, berat badan 150-200 gram, sehat, tidak ada abnormalitas anatomi dan diperoleh dari Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (F-MIPA) Universitas Negeri Semarang.

### **4.4.2. Sampel**

#### **4.4.2.1 Kriteria inklusi**

- 1) Tikus jenis *Wistar* jantan
- 2) Keturunan murni
- 3) Berat badan : 150– 200 gram
- 4) Umur 3 bulan
- 5) Tikus dalam keadaan sehat, aktivitas dan tingkah laku normal.
- 6) Tidak ada abnormalitas anatomi yang tampak

#### **4.4.2.2 Kriteria eksklusi**

- 1) Tikus sakit dan terlihat tidak aktif sewaktu perlakuan

- 2) Tikus mati sewaktu mendapat perlakuan

#### **4.4.2.3 Cara Pengambilan Sampel**

Cara pengambilan sampel adalah dengan menggunakan *simple random sampling*. Randomisasi dilakukan pada tikus yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta telah diadaptasi pakan selama 1 minggu.

#### **4.4.2.4 Besar Sampel**

Besar sampel penelitian ditentukan berdasarkan rumus WHO (1993) jumlah sampel setiap kelompok perlakuan minimal 5 ekor tiap kelompok, oleh karena itu terdapat 4 kelompok maka dibutuhkan 20 ekor tikus.

### **4.5 Variabel Penelitian**

#### **4.5.1 Variabel Bebas**

Formalin peroral dosis bertingkat

#### **4.5.2 Variabel Tergantung**

Gambaran histopatologi duodenum tikus wistar

### **4.6 Definisi operasional variabel**

**Tabel 2. Definisi Operasional Variabel**

Jenis Variabel	Nama Variabel	Definisi Operasional	Nilai	Skala
----------------	---------------	----------------------	-------	-------

Bebas	Formalin peroral dosis bertingkat	<p>Formalin yang digunakan adalah formalin yang mengandung 37% formaldehid.</p> <p>Formalin diberikan per oral dengan dosis 0mg/kgBB/hari, 1/16 dosis lethal yaitu 50 mg/kgBB (0,019 -0,025 ml/hari), 1/8 dosis lethal yaitu 100 mg/kgBB (0,038 -0,050 ml/hari), dan 1/4 dosis lethal yaitu 200 mg/kgBB(0,075 -0,100 ml/hari).</p> <p>Cara memasukkan formalin peroral adalah dengan mengukur volume formalin menggunakan spuit 1 cc (tuberkulin) sebanyak 0,019 -0,025 ml , 0,038 -0,050 ml dan 0,075 - 0,100 ml yang kemudian dicampur dalam air minum sampai 3 ml. Air minum tersebut kemudian dimasukkan ke traktus digestivus dengan cara disonde. Dosis lethal yang digunakan berdasarkan penelitian sebelumnya yaitu 800 mg/kgBB</p>	<p>K = 0 mg/kgBB</p> <p>P1 = 50 mg/kgBB</p> <p>P2 = 100mg/kgBB</p> <p>P3 = 200mg/kgBB</p>	Ratio
Tergantung	Perubahan histopatologi Duodenum tikus wistar	<p>Preparat duodenum tikus wistar dinilai setelah dilakukan pengecatan Hematoksilin Eosin (HE), dilakukan pengamatan terhadap perubahan struktur epitel mukosa duodenum tikus wistar yang diamati secara mikroskopik dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x diamati pada 5 lapangan pandang dipantau dengan membandingkan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol menggunakan skor integritas mukosa Barthel Manja.<sup>36</sup></p>	<p>1= Normal</p> <p>2= deskuamasi epitel</p> <p>3= erosi mukosa</p> <p>4= ulserasi</p>	Interval



- 
- 1) Normal : tidak ada kerusakan mukosa
  - 2) Deskuamasi epitel : kerusakan ringan epitel tanpa celah
  - 3) Erosi permukaan epitel : berupa celah 1-10 epitel per lesi
  - 4) Ulserasi : ditandai adanya celah lebih dari sepuluh epitel per lesi dan biasanya terdapat jaringan granulasi di bawah epitel
- 

## **4.7 Cara Pengambilan Data**

### **4.7.1 Bahan**

- 1) Tikus wistar jantan
- 2) Asam pikrat
- 3) Formalin 100%
- 4) Bahan-bahan untuk metode baku histologi pemeriksaan jaringan:
  - a) Larutan *Bovin*
  - b) Larutan bufer formalin 10%
  - c) Parafin
  - d) Albumin
  - e) *Hematoksilin Eosin*
  - f) Asam acetat
  - g) Larutan *Xylol*
  - h) Alkohol bertingkat 30%, 40%, 50%, 70%, 80%, 90%, 96%
  - i) Aquades

## **4.7.2 Alat**

### **4.7.2.1 Alat untuk memberikan perlakuan**

- 1) Kadang tikus
- 2) Sonde
- 3) Spuit 1cc (tuberkulin)
- 4) Spuit 5 cc

### **4.7.2.2 Alat untuk otopsi**

- 1) Skalpel
- 2) Pinset
- 3) Gunting
- 4) Botol untuk menyimpan organ

### **4.7.2.3 Alat untuk pemeriksaan histopatologis**

- 1) Mikroskop cahaya
- 2) *Object glass* dan *deck glass*
- 3) Kamera digital

## **4.7.3 Jenis data**

Data yang dikumpulkan merupakan data primer hasil penelitian terhadap gambaran histopatologis duodenum tikus wistar jantan dari kelompok paparan formalin peroral dan kelompok kontrol.

## **4.7.4 Cara Kerja**

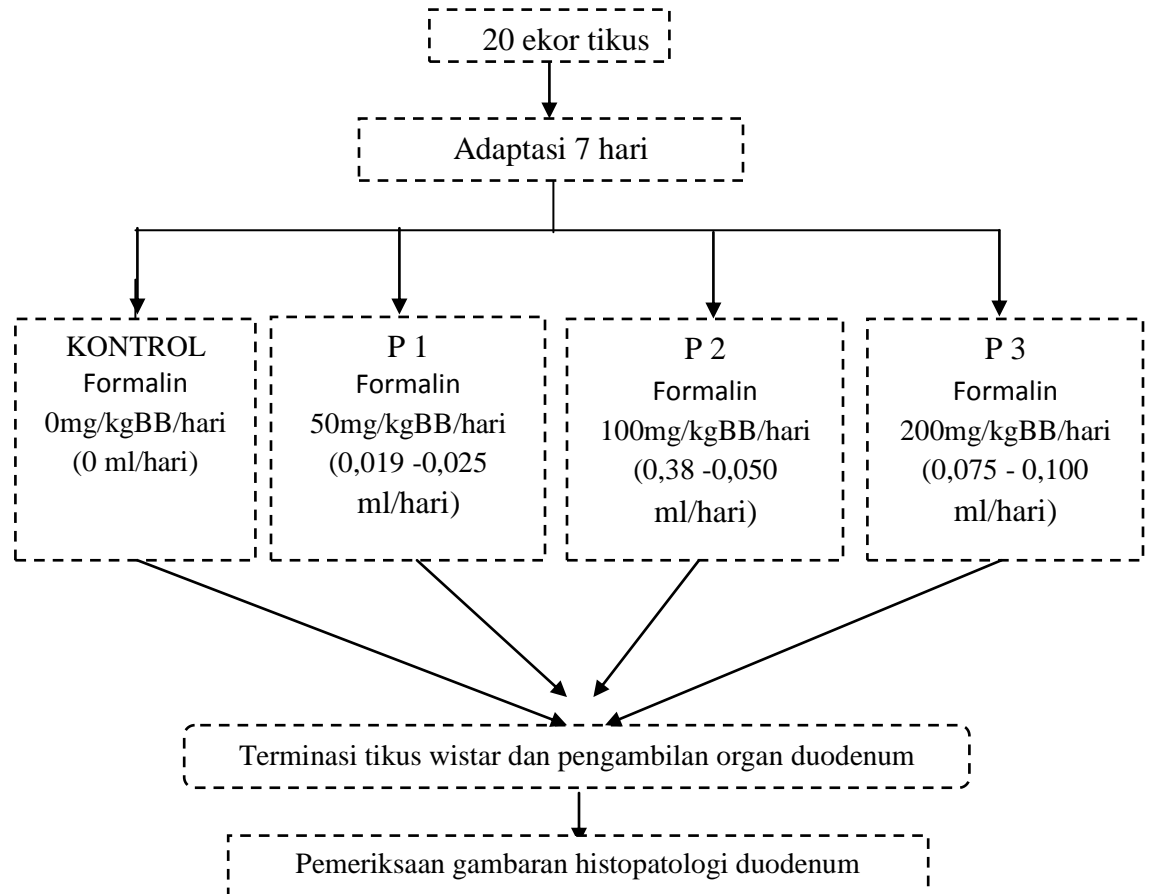
- a) Melakukan adaptasi terhadap 20 ekor tikus wistar jantan yang sehat selama 7 hari di laboratorium dengan kandang tunggal dan diberi pakan standar serta minum *ad libitum*.
- b) Pada hari ke-8, membagi tikus wistar menjadi 4 kelompok yang masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus wistar yang dipilih secara acak. Kemudian memberi tanda dengan asam pikrat pada daerah yang berbeda yaitu kepala dan punggung.
- c) Menimbang berat badan masing-masing tikus.
- d) Mulai hari ke-8 sampai hari ke-84 pada kelompok kontrol (K) diberikan pakan standar dan air minum *ad libitum* tanpa diberi formalin peroral. Kelompok P1 diberikan formalin dengan dosis 50 mg/kgBB/hari (0,019 - 0,025 ml/hari) yang dicampur dalam air minum sampai 3 ml diberikan perorale sekali sehari, pakan standar dan minum *ad libitum*. Kelompok P2 diberikan formalin dengan dosis 100 mg/kgBB/hari (0,038 - 0,050 ml/hari) yang dicampur dalam air minum sampai 3 ml sekali sehari, pakan standar dan minum *ad libitum*. Kelompok P3 diberikan formalin dengan dosis 200 mg/kgBB/hari (0,075 - 0,100 ml/hari) yang dicampur dalam air minum sampai 3 ml sekali sehari, pakan standar dan minum *ad libitum*. Kelompok kontrol diberikan pakan standar dan minum *ad libitum*.
- e) Setelah 3 bulan masing-masing tikus ditimbang berat badannya.
- f) Hari ke-84 mematikan tikus wistar dengan cara dislokasi leher

- g) Melakukan otopsi pada masing-masing tikus dan mengambil organ duodenum. Sampel duodenum tersebut kemudian diukur dan ditimbang, diamati secara makroskopik selanjutnya diletakkan pada tabung berisi cairan pengawet bufer formalin 10% dengan perbandingan 1 bagian duodenum dan 9 bagian bufer formalin 10 %.
- h) Meletakkan tabung berisi sampel duodenum tikus wistar ke rak tabung kemudian diserahkan ke analis guna mengolahnya mengikuti metode baku histologi dengan membuat preparat histopatologi duodenum tikus wistar dengan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin*. Preparat tersebut akan di baca dalam lima lapangan pandang dengan perbesaran 400x. Sasaran baca adalah perubahan struktur epitel mukosa duodenum tikus wistar yang diamati setiap lapangan pandang dengan penilaian sebagai berikut:

**Tabel 3. Skor Integritas Epitel Mukosa Barthel Manja<sup>42</sup>**

Tingkat perubahan	Skor
Tidak ada perubahan patologis	1
Desquamasi epitel	2
Erosi permukaan epitel (gap 1-10 sel epitel/lesi)	3
Ulserasi epitel	4

#### 4.8 Alur Penelitian



**Gambar 7. Alur penelitian**

#### 4.9 Analisis Data

Data yang diperoleh diolah dengan program komputer dan dilihat kurva distribusi datanya dengan uji *Shapiro Wilk*. Bila kurva distribusi datanya normal, dilakukan uji beda dengan *One Way Anova*, jika  $p < 0,05$  maka dilanjutkan dengan uji analisis *Post Hoc*. Bila distribusi datanya tidak normal, atau varians data tidak sama, maka ditransformasi. Jika setelah ditransformasi distribusi data tetap tidak normal, maka dilakukan uji beda dengan menggunakan uji statistik non parametrik *Kruskal Wallis*. Jika didapatkan  $p < 0,05$ , maka dilanjutkan dengan menggunakan uji statistik non parametrik *Mann Whitney*

a) Jika  $P < 0,05$ ; maka ada perbedaan yang bermakna

b) Jika  $P > 0,05$ ; maka tidak ada perbedaan yang bermakna

Jika didapatkan perbedaan yang bermakna, maka ada hubungan antara formaldehid dengan perubahan gambaran histopatologis duodenum.

#### 4.10 Etika Penelitian

Sebelum penelitian dilakukan telah didapat *Ethical Clearence* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Tikus wistar dipelihara di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang (F-MIPA UNNES). Hewan diberi makan dan minum *ad libitum*. Untuk perlakuan, formalin dosis bertingkat dicampur dengan air hingga 3ml kemudian disondekan. Hewan determinasi dengan cara dislokasi leher.

Pembuatan preparat sesuai dengan metode baku histopatologis pemeriksaan jaringan.

Seluruh biaya yang berkaitan dengan penelitian akan ditanggung oleh peneliti.

#### 4.11 Jadwal Penelitian

**Tabel 4. Jadwal Penelitian**

No	Kegiatan	Waktu (Bulan ke- )								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Penyusunan proposal									
2	Seminar proposal penelitian									
3	Revisi proposal penelitian									
4	Pelaksanaan penelitian (pemilihan sampel, perlakuan, terminasi)									
5	Pengumpulan dan pengolahan data									
6	Penyusunan laporan hasil penelitian									
7	Seminar hasil penelitian									

## **BAB 5**

### **HASIL PENELITIAN**

#### **5.1 Analisa Sampel**

Pada penelitian ini digunakan 20 ekor tikus wistar jantan sebagai sampel, kemudian dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok K (kontrol), P1 (perlakuan 1), P2 (perlakuan 2), dan P3 (perlakuan 3). Jumlah sampel pada masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus wistar yang ditentukan secara acak (*simple random sampling*). Penelitian ini dilaksanakan selama 12 minggu, setelah itu dilakukan terminasi semua tikus wistar jantan dan kemudian diambil organ duodenum untuk dibuat sediaan preparat histopatologis dan dilakukan pengamatan terhadap sel epitel mukosa duodenum yang mengalami perubahan histopatologis dengan menggunakan mikroskop cahaya pada perbesaran 400x.

#### **5.2 Analisa Deskriptif**

Tabel 5 menampilkan rerata dan standar deviasi hasil skoring total pembacaan preparat histopatologi duodenum tikus wistar yang di hitung setiap lapangan pandang pada semua kelompok.



Tabel 5. Nilai rerata dan standar deviasi skor integritas epitel mukosa duodenum

Kelompok	N	Rerata	Standar Deviasi	Minimum	Maksimum
K	5	1,20	0,14	1,0	1,4
P1	5	2,00	0,50	1,2	2,4
P2	5	2,60	0,31	2,2	3,0
P3	5	3,04	0,32	2,6	3,4

Berdasar tabel 5, rerata skor integritas epitel mukosa duodenum kelompok P3 (3,04) lebih tinggi dibanding kelompok lain dan rerata paling rendah terdapat pada kelompok K (1,20). Terdapat peningkatan rerata jumlah epitel mukosa duodenum tikus wistar yang mengalami perubahan histopatologi dari kelompok kontrol sampai dengan kelompok P3.

### 5.3 Analisa Inferensial

Data hasil skoring perubahan histopatologi duodenum tikus wistar diuji normalitasnya menggunakan *Saphiro-wilk* dan hasilnya dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk*

No	Kelompok	<i>P</i>
1	Kontrol	0,325
2	Perlakuan 1	0,207
3	Perlakuan 2	0,967
4	Perlakuan 3	0,490

Dari tabel tersebut, didapatkan distribusi data normal ( $p > 0,05$ ), sehingga syarat ujian parametrik terpenuhi kemudian dilanjutkan dengan uji parametrik *One-Way Anova*, diperoleh nilai  $p=0,00(<0,05)$  yang artinya ada perubahan histopatologi duodenum secara bermakna paling tidak pada dua kelompok. Hasil uji *post hoc* untuk melihat perbedaan antar kelompok dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7. Nilai *p* pada uji *post hoc* tiap kelompok

Kelompok	Perlakuan 1	Perlakuan 2	Perlakuan 3
Kontrol	0,011*	0,000*	0,000*
Perlakuan 1	-	0,066	0,001*
Perlakuan 2		-	0,232

\*Ada perbedaan yang bermakna ( $p<0,05$ )

Dari analisa *post hoc* didapatkan hasil bahwa skor nilai derajat perubahan epitel mukosa duodenum antar kelompok kontrol dengan seluruh kelompok perlakuan dan antar kelompok perlakuan antara kelompok P1 dengan P3 dimana  $p < 0,05$ , sedangkan pada kelompok P1 dengan P2 dan kelompok P2 dengan P3 tidak terdapat perbedaan yang bermakna dimana  $p > 0,05$ .

Gambaran histopatologi epitel mukosa duodenum normal, adanya deskuamasi epitel, erosi dan ulserasi didokumentasikan pada gambar 1 sampai 4 pada lampiran 7.

## **BAB 6**

### **PEMBAHASAN**

Pada dasarnya semua bahan kimia yang masuk kedalam tubuh akan melalui proses absorpsi di gastrointestinal. Salah satu organ gastrointestinal yang mempunyai fungsi absorpsi yaitu duodenum<sup>10</sup>. Duodenum penting dalam proses absorpsi zat-zat spesifik dalam tubuh. Bahan kimia yang masuk dalam tubuh dapat menimbulkan kerusakan pada epitel mukosa duodenum<sup>33</sup>.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa pada pemberian formalin peroral terjadi perubahan epitel mukosa duodenum pada semua tingkat dosis, yaitu dosis 0,019 -0,025 ml/hari, 0,038 -0,050 ml/hari, dan 0,075 - 0,100 ml/hari. Formalin bersifat sangat iritatif dan korosif, pada penelitian terdahulu ditemukan perdarahan pada gastrointestinal akibat formalin.<sup>6</sup> Pada penelitian ini yang dinilai yaitu perubahan epitel mukosa yang terjadi meliputi deskuamasi, erosi dan ulserasi epitel.

Kerusakan epitel mukosa duodenum dapat didefinisikan dengan melihat kedalamannya yaitu berupa erosi mukosa merupakan kehilangan sebagian ketebalan mukosa dan ulserasi mukosa, yaitu hilangnya seluruh tebal mukosa dan sering menembus lapisan yang lebih dalam<sup>37</sup>. Kerusakan juga bisa di karenakan kurangnya produksi mukus oleh kelenjar brunner yang terdapat di submukosa duodenum yang berfungsi sebagai pelindung mukosa, aktivasi kelenjar brunner dihambat oleh stimulus simpatis yang meningkat pada keadaan stress kronik<sup>43</sup>.

Hasil rerata skor terhadap pengaruh formalin yang diberikan secara subakut terhadap histopatologi epitel duodenum menunjukkan perbedaan setiap kelompoknya sesuai tingkatan dosis yang diberikan. Secara rerata pada kelompok P3 memiliki derajat perubahan yang terberat dibandingkan dengan kelompok perlakuan lain. Pada kelompok P2 memiliki derajat perubahan lebih berat dari pada kelompok P1 namun lebih ringan daripada kelompok P3. Kelompok P1 memiliki derajat perubahan paling ringan dibandingkan kelompok perlakuan lain.

Hasil uji beda antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang bermakna yaitu antara kelompok kontrol yang tidak diberi perlakuan dengan P1 yang diberi dosis 0,019 -0,025 ml/hari , antara kontrol dengan P2 yang diberi dosis 0,038 -0,050 ml/hari dan antara kontrol dengan P3 yang diberi dosis 0,075 - 0,100 ml/hari. Peningkatan kerusakan ini menunjukkan bahwa formalin yang digunakan pada dosis subletal selama 12 minggu dapat mempengaruhi gambaran histopatologi duodenum dibandingkan dengan yang tidak mengkonsumsi formalin sesuai dengan konsep hubungan konsentrasi dan efek, yaitu semakin tinggi konsentrasi formalin, semakin tinggi pula efek kerusakannya pada epitel mukosa duodenum yang ditimbulkan<sup>44</sup>.

Nilai rerata integritas epitel mukosa duodenum pada kelompok kontrol di peroleh angka 1,20 dari semua kelompok. Hal ini menunjukan sedikit terjadinya deskuamasi epitel pada kelompok kontrol. Hal seperti ini dapat disebabkan banyak faktor, antara lain stress pada tikus itu sendiri, pemberian formalin dengan sonde kurang steril, dan lain sebagainya.

Pada penelitian ini ada beberapa kelemahan yang dapat mempengaruhi hasil penelitian, antara lain kondisi kandang tikus wistar yang kurang ideal, faktor stress tikus wistar, pengaruh penyakit lain, serta faktor internal lain seperti daya tahan dan kerentanan tikus wistar. Faktor-faktor di atas dapat mempengaruhi barrier dan perubahan gambaran histopatologis duodenum tikus wistar. Kondisi preparat yang tidak sempurna dan mengandung artefak membuat pembacaan menjadi lebih sulit dan meningkatkan resiko terjadinya kesalahan dalam pembacaan.

Pada pengamatan histopatologi duodenum dilakukan dengan metode *single blinded* dan dilakukan dibawah bimbingan supervise ahli Patologi Anatomi untuk menghindari bias pengamatan.

## **BAB 7**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **7. 1 Simpulan**

Berdasar hasil perhitungan skor integritas epitel mukosa duodenum terdapat perubahan gambaran epitel mukosa duodenum tikus wistar pada kelompok perlakuan yang diberikan formalin peroral dengan dosis 0,019 -0,025 ml/hari, 0,38 -0,050 ml/hari, dan 0,075 - 0,100 ml/hari dan menunjukkan perubahan patologis sesuai dengan tingkatan dosis yang diberikan.

Berdasar hasil perhitungan skor integritas epitel mukosa duodenum terdapat hubungan tingkat dosis dengan perubahan histopatologi epitel mukosa duodenum tikus wistar, di mana semakin tinggi dosis maka kerusakan epitel mukosa duodenum akan semakin besar yaitu ulserasi.

#### **7. 2 Saran**

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh pemberian formalin dengan dosis dan organ yang berbeda serta waktu yang lebih lama (kronik).

## DAFTAR PUSTAKA

1. Cahyadi, W, 2006. Analisis dan Aspek Kesehatan Bahan Tambahan Pangan. Bumi Aksara. Jakarta.
2. Formalin. [homepage on the internet]. Available from :  
<http://catatankimia.com/catatan/formalin.html>
3. BPOM RI. Bahan Tambahan Ilegal-Boraks, Formalin, Rhodamin B. Dalam Foodwatch Sistem Keamanan Pangan Terpadu. 2004
4. Zat berbahaya dalam makanan. Suara merdeka. Available from URL :  
<http://suaramerdeka.com/v1/index.php/read/cetak/2011/08/18/156410/Ditemukan-Zat-Berbahaya-dalam-Makanan>
5. Formaldehida. Wikipedia Indonesia. [online] Jan 2006 [cited on 2011 dec 3]. Available from URL. <http://id.wikipedia.org/wiki/Formaldehida>
6. Toxicity of ingested formalin [cited on 2012 jan 2]. Available from URL :  
<http://het.sagepub.com/content/19/6/360.abstract>
7. Mudjajanto, ES, 2005. Keamanan Makanan Jajanan. Kompas, 2005. Permenkes. no,1168/monkes/per/x/99. Depkes, Jakarta.
8. Undang-Undang No.7 Tahun 1996 Tentang Pangan. Available from:  
<http://bk.menlh.go.id/files/UU-796.pdf>
9. UU No 8/1999 Tentang Perlindungan Konsumen . Available from:  
[www.esdm.go.id/prokum/uu/1999/uu-8-1999.pdf](http://www.esdm.go.id/prokum/uu/1999/uu-8-1999.pdf)
10. Neal, Michael J. At a glance farmakologi medis. Edisi 5. Alih bahasa: Juwalita Surapsari. Jakarta : Erlangga; 200
11. A Khan, SM Husain dan MZ Khan. Effect of formalin feeding or admisnistering into the crops of white leghorn cockerels on hematological and biochemical parameters. Poult sci 2006; 85: 1513-19
12. A Khan, HA Bachaya, MZ Khan, F Mahmood. Pathological effect of formalin (37% Formaldehid) feeding female Japanes Quails. Sage journal online.



13. Substance Technical Guideline for Formaldehyde. Use with the Formaldehyde Rule, Chapter 296-856 WA [cited on 2011 dec 15]. Available from URL. <http://www.lni.wa.gov/wisha/rules/formaldehyde/pdfs/substancetechnicalguidelineforformaldehyde-ht1.pdf>
14. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* Volume 88; 2006;273
15. Formaldehyde Diffusive Samplers [cited on 2011 dec 15]. Available from URL. <http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/mdt/mdt1007/1007.html>
16. Goldfrank, Lewis R.; Flomenbaum, Neal E.; Lewin, Neal A.; Howland, Mary Ann; Hoffman, Robert S.; Nelson, Lewis S. (2002). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies* (7th Edition). McGraw-Hill.
17. [\*No More Toxic Tub: Getting Contaminants Out Of Children's Bath & Personal Care Products\*](#), Campaign for Safe Cosmetics, March 2009.
18. Lu, F&Kacew,S.Lu's Basic Toxicology. 2009. New York: Informa Healthcare
19. Til hp, Woutersen RA, Feron VJ, Hollanders VH, Falke HE, Clary JJ. Two year drinking water study of formaldehyde in rats
20. Formaldehyde-3D-ball.png. Available. <http://commons.wikimedia.org/wiki/file:formaldehyde-3D-balls.png>.
21. Jansen W. Forensic Histopathology. Berlin Heidelberg New York Tokyo: Springer Verlag ; 1984. p : 293-303
22. Hearn WL, Walls HC. Introduction to postmortem toxicology. In : Postmortem toxicology of abused drug.Karch SB , editors. Boca Raton (US): CRP; 2007. p: 1-11
23. U.S. Environmental Protection Agency. *Integrated Risk Information System (IRIS) on Formaldehyde*. National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, Washington, DC. 1999.

24. Sadiye Kum, Mustafa Sandikei, Ulker Eren, Nursal Metin. Effects of formaldehyde and xylene inhalations on fatty liver and kidney in adult and developing rats. *Medwell Journal* 2010; 9(2): 396-401
25. WHO. Chapter 5.8 Formaldehyde. In : *Air Quality Guidelines*. 2<sup>nd</sup> ed. 2001
26. Klaassen CD (Editor). *Casarett and Doull's Toxicology the basic science of poisons*. New York : Mc Graw Hill; 2001. p : 59, 134-219 ,894-897
27. Rose RL, Levi PE. Reactive methabolite. In : Hodgson E (editor). *A textbook of modern toxicology*. Ed 3. New Jersey : Wiley interscience; 2004. p : 149-161
28. Health Protection Agency. *Formaldehyde toxicological overview*. 2008
29. Snell R. *Clinical anatomy for medical students* ed 6 terjemahan. Hartanto H ed. Jakarta: EGC, 2006; p.223-226
30. Faiz U, Moffat,D. *At a glance series anatomi*. Rahmania A ed .Jakarta: Erlangga, 2004 ; p, 34-37
31. Price, S & Wilson, L. *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Ed 6. Jakarta : EGC 2005 ;p. 437-443
32. Guyton A, John E Hall. *Textbook of medical physiology* ed 11 terjemahan. Setiawan I ed. Jakarta : EGC, 2007 ; p. 814-859
33. Eroschenko v. diFiore's *Atlas of Histology with Functional Correlations* ed 9 terjemahan. Tambayong J ed. Jakarta : EGC, 2003 ; p.196-197
34. Fawcett D. *a textbook of hystologi* ed 12 Terjemahan. Tambayong J ed. Jakarta: EGC ; p.552-569
35. Junqueira LC, Carneiro J. **Histologi Dasar Teks & Atlas**. 10th ed. Jakarta: EGC; 2007 ;p. 395-404
36. Pringgoutomo S, Hirmawan S. *buku ajar patologi* 1 ed 1. Jakarta : Sugeng Seto, 2002; p.17-23
37. Underwood, J.C.E. *General and Systematic Pathology*, Edisi 2, Vol.1, Terjemahan, Jakarta: EGC; 1999 ;p. 127-128
38. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Buku ajar patologi* .7<sup>nd</sup> ed, Vol. 2. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2007

39. Barrier gastrointestinal. Available from URL :  
<http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/digestion/stomach/gibARRIER.html>
40. The Differential Diagnosis of Food Intolerance. Available From URL :  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2695393/>
41. Duodenal histology, ulceration, and Helicobacter pylori in the presence or absence of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Available from URL :  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1375446/pdf/gut00560-0018.pdf>
42. Barthel M, Hapfelmeier S, Quintanilla-Martinez L, Kremer M, Rohde M, Hogardt M, et al. Pretreatment of mice with streptomycin provides a Salmonella enterica serovar typhimurium colitis model that allows analysis of both pathogen and host. available from <http://iai.asm.org/cgi/content/full/71/5/2839>.
43. Corwin EJ. Handbook of pathophysiology ed 3 terjemahan. Jakarta : EGC; 2009
44. Hadley S, Petry JJ. Valerian [homepage on the Internet] c2003. Available from :  
<http://www.aafp.org/afp/2003/0415/p1755.html>

## LAMPIRAN 1. CARA PERHITUNGAN DOSIS

- Massa jenis ( $\rho$ ) formalin =  $1,08 \text{ kg/m}^3$
- Karena kandungan formaldehid dalam formalin  $37\% = 37\% \times 1,08 \text{ kg/m}^3 = 399,6 \text{ mg/ml} \rightarrow 1 \text{ ml formalin mengandung } 399,6 \text{ mg formaldehid} \rightarrow 3,996 \text{ mg/ } 0,01 \text{ ml}$ .
- Dosis letal formaldehid tikus wistar =  $800 \text{ mg/kgBB/hari}$

➤ Perlakuan pertama =  $1/16$  dosis letal =  $1/16 \times 800 = \mathbf{50 \text{ mg/kgBB/hari}}$

Berat badan tikus =  $150 - 200 \text{ gram}$ , maka dosis pada tikus (dalam mg) adalah  **$7,5 - 10 \text{ mg/hari}$**

Bila  $1 \text{ ml formalin mengandung } 400 \text{ mg formaldehid}$ , maka dosis pada tikus (dalam ml) adalah  $7,5/399,6 \times 1 \text{ ml} - 10/399,6 \times 1 \text{ ml} = \mathbf{0,019 - 0,025 \text{ ml/hari}}$ .

➤ Perlakuan kedua =  $1/8$  dosis letal =  $1/8 \times 800 = \mathbf{100 \text{ mg/kgBB/hari}}$

Berat badan tikus =  $150 - 200 \text{ gram}$ , maka dosis pada tikus (dalam mg) adalah  **$15 - 20 \text{ mg/hari}$**

Bila  $1 \text{ ml formalin mengandung } 400 \text{ mg formaldehid}$ , maka dosis pada tikus (dalam ml) adalah  $15/399,6 \times 1 \text{ ml} - 20/399,6 \times 1 \text{ ml} = \mathbf{0,038 - 0,050 \text{ ml/hari}}$ .

➤ Perlakuan ketiga =  $\frac{1}{4}$  dosis letal =  $\frac{1}{4} \times 800 = 200 \text{ mg/kgBB/hari}$

Berat badan tikus = 150 – 200 gram, maka dosis pada tikus (dalam mg) adalah **30 – 40 mg/hari**

Bila 1 ml formalin mengandung 400 mg formaldehid, maka dosis pada tikus (dalam ml) adalah  $30/399,6 \times 1\text{ml} - 40/399,6 \times 1\text{ml} = \mathbf{0,075 - 0,100 \text{ ml/hari}}$ .

## LAMPIRAN 2. METODE BAKU HISTOLOGIS PEMERIKSAAN JARINGAN

### A. Cara pengambilan jaringan dan fiksasi

- 1) Mengambil jaringan sesegera mungkin setelah mencit diterminasi (maksimal 2 jam) dengan ukuran 1x1x1 cm<sup>3</sup>.
- 2) Kemudian memasukkan ke dalam larutan fiksasi dengan urutan sebagai berikut:
  - a) Fiksasi dalam larutan formalin 10%.
  - b) Dehidrasi dengan alkohol 30% selama 20 menit I, 20 menit II, dan 20 menit III.

Lalu dilanjutkan dengan Alkohol 40% 1 jam

Alkohol 50% 1 jam

Alkohol 70% 1 jam

Alkohol 80% 1 jam

Alkohol 90% 1 jam

Alkohol 96% 1 jam

(alkohol 70-80% dapat ditunda sampai keesokan harinya).

- c) Larutan xylol alkohol 1:1 dengan waktu kurang lebih 24 jam.
- d) *Clearing* dengan larutan xylol 1,2,3 dengan waktu masing-masing 20 menit, sehingga jaringan terlihat tembus pandang.
- e) Xylol parafin 1:1 selama 20 menit/24 jam dengan dipanaskan dalam oven 60<sup>0</sup> celcius.

- f) *Embeding* dan *bloking*: paraffin 1,2,3 selama 20 menit, lalu jaringan dicetak blok parafin, kemudian didinginkan, sehingga cetakan dapat dibuka.
- g) *Trimming*: memotong balok-balok parafin sehingga jaringan mudah dipotong.

## **B. Cara pemotongan blok (sectioning)**

- 1) Menyiapkan kaca objek bersih.
- 2) Kaca objek diberi albumin ditengahnya.
- 3) Blok yang sudah disiapkan dipotong dengan ketebalan 5 mikron, lalu dimasukkan dalam air panas kurang lebih 60<sup>0</sup>celcius. Setelah jaringan mengembang, jaringan diambil dengan kaca objek yang sudah diberi albumin.
- 4) Keringkan.
- 5) Parafin yang ada pada kaca objek atau jaringan dihilangkan dengan dipanaskan dalam oven 60<sup>0</sup> celcius atau dengan tungku.

## **C. Pewarnaan**




Slide jaringan dimasukkan dalam:

- 1) Xylol 1, xylol 2, xylol 3 masing-masing 10 menit.
- 2) Rehidrasi dengan alkohol xylol selama 5 menit.
- 3) Bilas alkohol 30-96% masing-masing kurang lebih 30 menit.
- 4) Bilas aquades 1x kurang lebih 10 menit.
- 5) Rendam dalam hematoksin kurang lebih 10 menit.

- 6) Bilas dengan air mengalir sampai bersih.
- 7) Bilas aquades, lalu acid alkohol (alkohol+NaCl 0.9%).
- 8) Bilas alkohol 50-96%.
- 9) Eosin kurang lebih 2-58 mencit.
- 10) Bilas alkohol 96% 2x.
- 11) Bilas alkohol xylol.
- 12) Keringkan dengan kertas saring, langsung dibersihkan kotoran-kotoran yang ada disekitar jaringan.
- 13) Xylol 1(5 menit), xylol 2(5 menit), tetesi asam Canada, langsung ditutup kaca penutup.
- 14) Maka jadilah preparat.



### LAMPIRAN 3. *ETHICAL CLEARANCE*

 <b>KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK)</b> <b>FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO</b> <b>DAN RSUP dr KARIADI SEMARANG</b> Sekretariat : Kantor Dekanat FK Undip Lt.3 Jl. Dr. Soetomo 18. Semarang Telp.024-8311523/Fax. 024-8446905 <th> RSUP Dr. KARIADI</th>		 RSUP Dr. KARIADI
<b>ETHICAL CLEARANCE</b> <b>No. 221/EC/FK/RSDK/2012</b>		
Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP. Dr. Kariadi Semarang, setelah membaca dan menelaah USULAN Penelitian :		
Peneliti I	:	Ericco H. laymena
Judul Penelitian	:	<b>Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat Selama 12 Minggu terhadap Gambaran Histopatologi Otak Tikus Wistar</b>
Peneliti II	:	Martina Wibowo
Judul Penelitian	:	<b>Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat Selama 12 Minggu terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Wistar</b>
Peneliti III	:	Naomi Ditya Sari
Judul Penelitian	:	<b>Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat Selama 12 Minggu terhadap Gambaran Histopatologi Esophagus Tikus Wistar</b>
Peneliti IV	:	Ridha Abdi Wahab
Judul Penelitian	:	<b>Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat Selama 12 Minggu terhadap Gambaran Histopatologi Duodenum Tikus Wistar</b>
Peneliti V	:	Sherly Katerina
Judul Penelitian	:	<b>Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat Selama 12 Minggu terhadap Gambaran Histopatologi Gaster Tikus Wistar</b>
Peneliti VI	:	Sugeng Pramono
Judul Penelitian	:	<b>Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat Selama 12 Minggu terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Wistar</b>



**KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK)**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO**  
**DAN RSUP dr KARIADI SEMARANG**  
Sekretariat : Kantor Dekanat FK Undip Lt.3  
Jl. Dr. Soetomo 18. Semarang  
Telp.024-8311523/Fax. 024-8446905




- Pembimbing : dr. Gatot Suharto, Sp.F, M.Kes, S.H  
Dra. Ani Margawati, M.Kes, Ph.D
- Penelitian : Dilaksanakan di
- Laboratorium Biologi F-MIPA Unnes
  - Laboratorium Patologi Anatomi FK Undip

Setuju untuk dilaksanakan, dengan memperhatikan prinsip-prinsip yang dinyatakan dalam Deklarasi Helsinki 1975, dan Pedoman Nasional Etik Penelitian Kesehatan (PNEPK) Departemen Kesehatan RI 2004.

Pada laporan akhir peneliti harus melampirkan cara pemeliharaan & dekapitasi hewan coba.

Fakultas Kedokteran Undip  
Dekan

  
**dr. Endang Ambarwati, Sp.KFR(K)**  
NIP. 19560806 198503 2 001

Semarang, 18 Juni 2012  
Komisi Etik Penelitian Kesehatan  
Fakultas Kedokteran Undip/RS. Dr. Kariadi

  
  
**Prof. dr. Siti Fatmahan Muis, M.Sc, Sp.GK**  
NIP. 19560806 198503 2 001



#### LAMPIRAN 4. SURAT IJIN PENELITIAN



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN  
UNIVERSITAS NEGERI SEMARANG  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
LABORATORIUM JURUSAN BIOLOGI**

Alamat : Gedung D11 FMIPA UNNES Kampus Sekaran Gunungpati Semarang 50229

**SURAT KETERANGAN**

No. 317 /UN. 37.1.4.5./PP/2012

Yang bertanda tangan di bawah ini, Ketua Jurusan Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang menerangkan bahwa mahasiswa berikut :

Nama : Ridha Abdi Wahab  
NIM : G2A008154  
Fakultas/ Universitas : Kedokteran / UNDIP Semarang  
Judul : Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat Selama 12 Minggu Terhadap Gambaran Histopatologi Duodenum Tikus Wistar

telah melakukan penelitian di Laboratorium Jurusan Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang pada bulan Mei - Juli 2012

Demikian Surat Keterangan ini kami buat untuk dapat digunakan sebagaimana perlunya.

Semarang, 10 Juli 2012

Mengetahui  
Ketua Jurusan Biologi FMIPA UNNES

Kepala Laboratorium



Andin Irsadi, S.Pd, M.Si  
NIP. 1974.031020.0003.1001

  
Dra. Lina Herlina, M.Si  
NIP. 19670207.199203.2001

## LAMPIRAN 5. HASIL ANALISIS

### HASIL ANALISA GAMBARAN HISTOPATOLOGI EPITEL MUKOSA DUODENUM

#### Explore

Case Processing Summary

Kelompok		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
Skor	Kontrol	5	100.0%	0	.0%	5	100.0%
	Perlakuan 1	5	100.0%	0	.0%	5	100.0%
	Perlakuan 2	5	100.0%	0	.0%	5	100.0%
	Perlakuan 3	5	100.0%	0	.0%	5	100.0%

#### Descriptives

Descriptives

Kelompok			Statistic	Std. Error
Skor	Kontrol	Mean	1.2000	.06325
		95% Confidence Interval for Mean		
		Lower Bound	1.0244	
		Upper Bound	1.3756	
		5% Trimmed Mean	1.2000	
		Median	1.2000	
		Variance	.020	
		Std. Deviation	.14142	
		Minimum	1.00	
		Maximum	1.40	

	Range		.40	
	Interquartile Range		.20	
	Skewness		.000	.913
	Kurtosis		2.000	2.000
Perlakuan 1	Mean		2.0000	.22804
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1.3669	
		Upper Bound	2.6331	
	5% Trimmed Mean		2.0222	
	Median		2.2000	
	Variance		.260	
	Std. Deviation		.50990	
	Minimum		1.20	
	Maximum		2.40	
	Range		1.20	
	Interquartile Range		.90	
	Skewness		-1.207	.913
	Kurtosis		.580	2.000
Perlakuan 2	Mean		2.6000	.14142
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	2.2074	
		Upper Bound	2.9926	
	5% Trimmed Mean		2.6000	
	Median		2.6000	
	Variance		.100	
	Std. Deviation		.31623	
	Minimum		2.20	
	Maximum		3.00	
	Range		.80	
	Interquartile Range		.60	

	Skewness	.000	.913
	Kurtosis	-1.200	2.000
Perlakuan 3	Mean	3.0400	.14697
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	2.6319
		Upper Bound	3.4481
	5% Trimmed Mean	3.0444	
	Median	3.2000	
	Variance	.108	
	Std. Deviation	.32863	
	Minimum	2.60	
	Maximum	3.40	
	Range	.80	
	Interquartile Range	.60	
	Skewness	-.518	.913
	Kurtosis	-1.687	2.000

#### Case Summaries

Skor

Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
Kontrol	5	1.2000	.14142	1.2000	1.00	1.40
Perlakuan 1	5	2.0000	.50990	2.2000	1.20	2.40
Perlakuan 2	5	2.6000	.31623	2.6000	2.20	3.00
Perlakuan 3	5	3.0400	.32863	3.2000	2.60	3.40
Total	20	2.2100	.77724	2.4000	1.00	3.40

### Tests of Normality

Kelompok		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Skor	Kontrol	.300	5	.161	.883	5	.325
	Perlakuan 1	.253	5	.200*	.854	5	.207
	Perlakuan 2	.136	5	.200*	.987	5	.967
	Perlakuan 3	.287	5	.200*	.914	5	.490

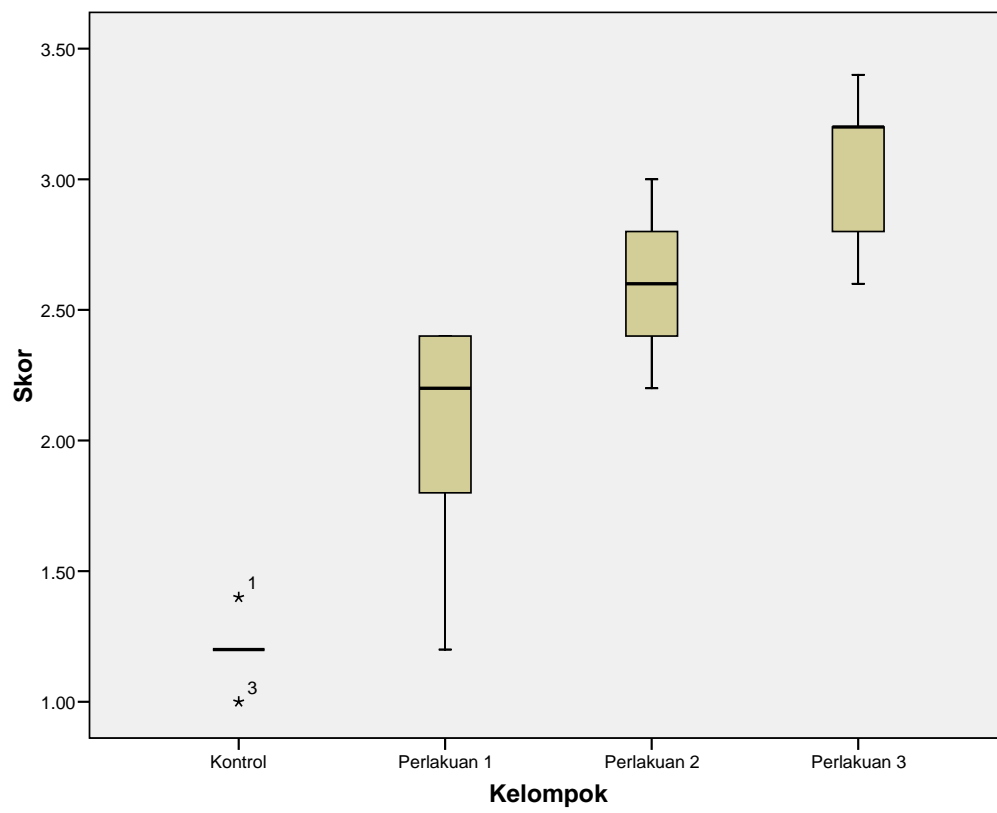
\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

### Test of Homogeneity of Variance

		Levene Statistic	df 1	df 2	Sig.
Skor	Based on Mean	2.999	3	16	.062
	Based on Median	1.031	3	16	.405
	Based on Median and with adjusted df	1.031	3	9.548	.422
	Based on trimmed mean	2.783	3	16	.075

**skor**





## Oneway

### ANOVA

Skor

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	9.526	3	3.175	26.027	.000
Within Groups	1.952	16	.122		
Total	11.478	19			

## Post Hoc Tests

### Multiple Comparisons

Dependent Variable: Skor

Tukey HSD

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	Perlakuan 1	-.80000*	.22091	.011	-1.4320	-.1680
	Perlakuan 2	-1.40000*	.22091	.000	-2.0320	-.7680
	Perlakuan 3	-1.84000*	.22091	.000	-2.4720	-1.2080
Perlakuan 1	Kontrol	.80000*	.22091	.011	.1680	1.4320
	Perlakuan 2	-.60000	.22091	.066	-1.2320	.0320
	Perlakuan 3	-1.04000*	.22091	.001	-1.6720	-.4080
Perlakuan 2	Kontrol	1.40000*	.22091	.000	.7680	2.0320
	Perlakuan 1	.60000	.22091	.066	-.0320	1.2320
	Perlakuan 3	-.44000	.22091	.232	-1.0720	.1920
Perlakuan 3	Kontrol	1.84000*	.22091	.000	1.2080	2.4720
	Perlakuan 1	1.04000*	.22091	.001	.4080	1.6720
	Perlakuan 2	.44000	.22091	.232	-.1920	1.0720

\*. The mean difference is significant at the .05 level.

## Homogeneous Subsets

### Skor

Tukey HSD<sup>a</sup>

Kelompok	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
Kontrol	5	1.2000		
Perlakuan 1	5		2.0000	
Perlakuan 2	5		2.6000	2.6000
Perlakuan 3	5			3.0400
Sig.		1.000	.066	.232

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Variabel	Mean ± SD	p
Kontrol	1,20 ± 0,141	0,000*
Perlakuan 1	2,00 ± 0,510	
Perlakuan 2	2,60 ± 0,316	
Perlakuan 3	3,04 ± 0,329	

Keterangan :

\* = Signifikan p < 0,05

Uji One Way ANOVA

Variabel	Perlakuan 1	Perlakuan 2	Perlakuan 3
Kontrol	0,011*	0,000*	0,000*
Perlakuan 1	-	0,066	0,001*
Perlakuan 2		-	0,232

Keterangan :

\* = Signifikan p < 0,05

Uji Post Hoc

## LAMPIRAN 6. DOKUMENTASI PENELITIAN

Adaptasi tikus wistar



Pengukuran dosis formalin



Autopsi tikus wistar



Pengambilan organ  
Duodenum



Pembuatan preparat  
Duodenum



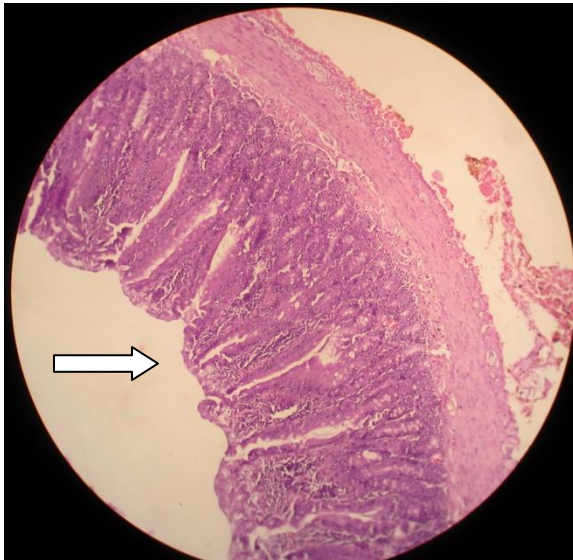
Pembacaan Preparat  
Duodenum



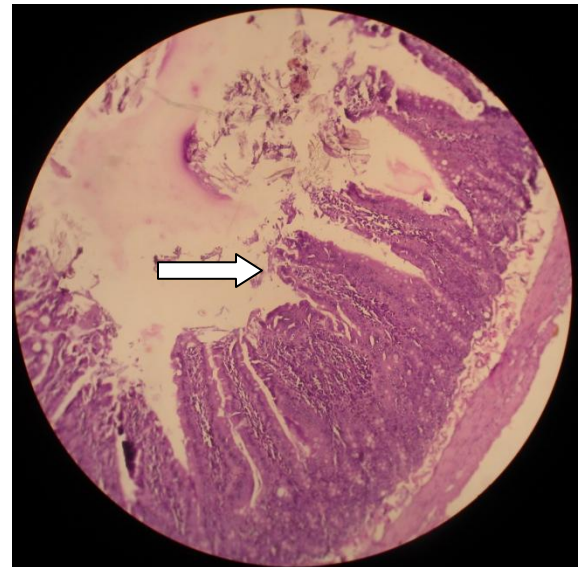


**LAMPIRAN 7.**

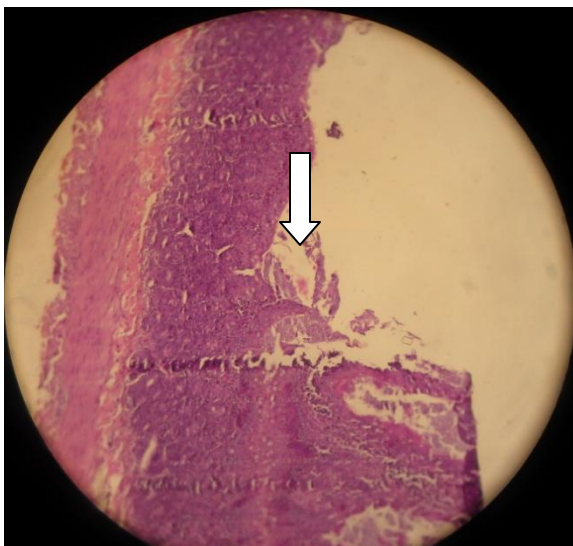
**GAMBARAN EPITEL DUODENUM TIKUS WISTAR**



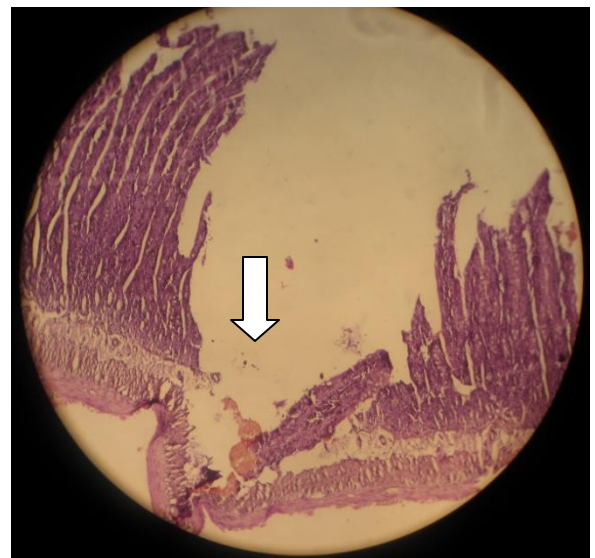
Epitel normal (100x)



Deskuamasi Epitel (100x)



Erosi Epitel (100x)



Ulserasi Epitel (100x)

## LAMPIRAN 8.

### Hasil Skoring Permbacaan Preparat Duodenum Tikus Wistar

Kelompok		Lapangan Pandang				
		Zona 1	Zona 2	Zona 3	Zona 4	Zona 5
KONTROL	Preparat 1	2	1	1	2	1
	Preparat 2	1	1	1	1	2
	Preparat 3	1	1	1	1	1
	Preparat 4	2	1	1	1	1
	Preparat 5	1	1	2	1	1
PERLAKUAN 1	Preparat 6	2	1	2	1	2
	Preparat 7	3	2	3	2	3
	Preparat 8	1	2	2	1	2
	Preparat 9	3	2	2	2	3
	Preparat 10	2	2	3	2	2
PERLAKUAN 2	Preparat 11	2	2	3	2	3
	Preparat 12	3	2	2	2	3
	Preparat 13	3	3	2	2	3
	Preparat 14	3	2	2	2	3
	Preparat 15	2	3	2	3	4
PERLAKUAN 3	Preparat 16	3	3	3	3	4
	Preparat 17	4	4	3	3	3
	Preparat 18	3	3	2	2	3
	Preparat 19	4	3	2	3	2
	Preparat 20	3	3	4	3	3

## **Lampiran 9.**

### **BIODATA PENULIS**

Nama : Ridha Abdi Wahab  
NIM : G2A 008 154  
Tempat/Tanggal lahir : Sukamara / 30 Juni 1990  
Jenis Kelamin : Laki-laki  
Alamat : Jl. Emplak Indraprasta no : 11a Semarang  
Email : Ridha\_abdi\_wahab@yahoo.com

### **Riwayat Pendidikan Formal**

- 1) SD : Lulus tahun 2002
- 2) SMP : Lulus tahun 2005
- 3) SMA : Lulus tahun 2008
- 4) FK Undip : Masuk tahun : 2008

### **Keanggotaan Organisasi**

- 1) BEM Kesma Tahun 2009 sd 2010